

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 269

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

**PORPHYRIES CUTANÉES et
contraceptifs oraux**

A propos d'un cas

par

M.^{elle} Josiane WEISBLUTH

Née le 19 Février 1948 à PARIS - 11 -

Présentée et Soutenue Publiquement le **15 JAN. 1976**

Président: Monsieur le Professeur, G. LEVY

S.P.E.P.S.C.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° _____

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PORPHYRIES CUTANÉES et

contraceptifs oraux

A propos d'un cas

par

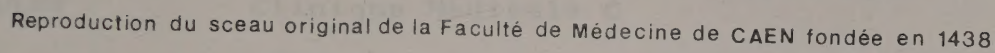
M.^{elle} Josiane WEISBLUTH

Née le 19 Février 1948 à PARIS - 11 -

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président : Monsieur le Professeur, G. LEVY

S.P.E.P.S.C.



Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique Médicale Infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
Mle DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies Infectieuses
MM. LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER J.C.	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé)

A mes Parents,

avec toute mon affection.

A tous ceux qui me sont chers.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur G. LEVY,
Professeur de Clinique Obstétricale,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Nous avons pu apprécier la richesse de son enseignement et de son expérience,

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre profond respect et notre gratitude,

A Monsieur le Docteur DESCHAMPS,

Dermatologiste des Hôpitaux,

Maître de Conférence Agrégé,

qui a bien voulu nous soumettre
le sujet de cette thèse et nous
aider avec patience dans sa
réalisation.

Nous le prions de trouver ici
l'expression de notre reconnais-
sance et de notre respectueux
attachement.

A Monsieur le Docteur MOULIN,

Maître de Conférence Agrégé de Pharmacologie,

qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury.

Nous le remercions pour son accueil bienveillant et nous lui exprimons toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur ALPERINE,
Chef du Service de Chirurgie du
Centre François Baclesse,

qui nous a accueilli cette année dans son service.

Nous le remercions de son enseignement et de la faveur qu'il nous fait de siéger parmi nos juges.

Nous lui témoignons ici toute notre admiration.

PORPHYRIE CUTANEE ET CONTRACEPTIFS ORAUX

A propos d'un cas

P L A N

INTRODUCTION.

HISTORIQUE.

NOTRE OBSERVATION.

RAPPEL DE LA LITTERATURE.

RAPPEL DU METABOLISME DES PORPHYRINES.

LES PRINCIPALES FORMES DE PORPHYRIES CUTANEEES.

MECANISME PATHOGENIQUE.

TRAITEMENT.

CONCLUSION.

- o -

I N T R O D U C T I O N

Les porphyries cutanées réalisent des tableaux de dermatose bulleuse, d'évolution chronique. Elles témoignent d'un trouble du métabolisme des porphyrines.

Elles peuvent prendre des aspects cliniques très différents, si elles sont congénitales ou acquises.

Les très nombreux travaux consacrés aux porphyries ont permis d'isoler les divers cadres cliniques ou biochimiques de ces affections : on a pu ainsi séparer les porphyries érythro-poïétiques des porphyries hépatiques. Elles sont distinctes des états appelés porphyrinuries secondaires, états acquis et caractérisés par une exagération et non une viciation de la porphyrinogénèse normale.

Certaines de ces porphyries cutanées peuvent être révélées par la prise de médicaments : c'est le cas, par exemple, des contraceptifs oraux.

Mais on ignore toujours, aussi bien dans les formes héréditaires que dans les formes acquises, la nature exacte de l'anomalie, probablement enzymatique, responsable de la production pathologique de dérivés pyrroliques.

Dans cette étude :

- Nous ferons un bref rappel historique;
- Puis, après avoir étudié notre observation, et rapporté les observations de la littérature qui s'en rapprochent,
- nous parlerons du métabolisme des porphyrines,
- puis nous décrirons les principales formes de porphyries cutanées et leur traitement,
- enfin, nous essayerons d'approcher le mécanisme pathogénique des porphyries iatrogènes.

-°-

H I S T O R I Q U E

Symbiose étroite entre la clinique et le laboratoire, tel est le trait saillant de l'histoire des porphyries : la clinique a toujours été tributaire des acquisitions obtenues progressivement en biochimie.

I - Découverte de l'hématoporphyrine :

C'est en 1844 que SCHERER découvre, en partant du sang desséché, le premier composé porphyrinique. MULDER extrait du sang une "hématine" dépourvue de fer. TUDICHUM met en évidence le caractère fluorescent de cette substance en 1867. En 1871, HOPPE SEYLER isole l'hématoporphyrine à partir de l'hématine de MULDER.

A la même époque, en 1874, SCHULTZ publie une observation de "pemphigus leprosus" que l'on reconnaît maintenant comme étant le premier cas connu de porphyrie : il s'agissait d'un malade probablement atteint de porphyrie congénitale, présentant depuis l'âge de 3 ans une photosensibilité cutanée et des urines rouges.

2 - Classifications successives :

Dans les décennies qui suivent, divers auteurs publient des observations de malades atteints de symptômes variés cliniques, mais qui ont tous en commun de présenter des anomalies urinaires similaires à celles du malade de SCHULTZ.

Entre 1890 et 1906, plusieurs cas d'hématoporphyrinurie sont décrits :

- soit isolée (RANKING et PARDINGTON)
- soit accompagnée de troubles nerveux (CAMPBELL)
- ou d'un syndrome cutané désigné sous le terme d'hydroa vacciniiforme de BAZIN (MAC CALL ANDERSON) ou d'hydroa estivalis (LINSE).

Ces observations sont regroupées sous le terme d'hématoporphyrines dont GUNTHER tente entre 1911 et 1922 la pre-

mière classification. C'est aussi à cette époque que se précise le tableau de la porphyrie aiguë intermittente (P.A.I.). GARROD inclut en 1923 ces porphyries dans les erreurs innées du métabolisme.

WALDENSTROM, en 1934, décrit une porphyrie cutanée tardive comportant aussi des signes viscéraux. Le même auteur substitue, en 1937, sa propre classification à celle de GUNTHER et introduit le terme de porphyrie qui restera définitivement attaché à ces affections.

Depuis 1938, une série de travaux poursuivis dans différents pays isolent une variété de porphyrie purement cutanée qui est de beaucoup la forme la plus fréquente.

3 - Recherches actuelles :

Toutes ces classifications vont être aidées par les découvertes réalisées, durant la même période, en matière de chimie des porphyrines. En 50 ans, les chimistes, dont le nom principal est celui de HANS FISCHER, vont établir, avec certitude, la formule des diverses porphyrines, et mettre au point des techniques sûres d'identification et de dosage de ces composés. Vers la fin de la deuxième guerre mondiale, les recherches concernant la physiopathologie des porphyries vont profiter de la découverte du schéma de la biosynthèse de l'hème (RITTENBERG et SCHEMIN, NEUBERGER et RIMINGTON) puis des études enzymologiques relatives à cette hém-synthèse (GRANICK, RIMINGTON, FALK, NEUBERGER).

A l'heure actuelle, la clinique repose sur des données qui ont peu de chances d'être remises en question. Les recherches les plus importantes sont menées par des biochimistes (CANIVET, GADJOS et GADJOS-TOROK) qui tentent de préciser les mécanismes de régulation de la synthèse des porphyrines, dans l'espoir de découvrir le traitement, encore ignoré, des porphyries.

NOTRE OBSERVATION

C'est le 1er Septembre 1972 que Madame D..., âgée de 38 ans, consulte pour la première fois. Elle présente depuis deux mois des lésions cutanées sur le visage et les deux mains.

L'interrogatoire de la malade nous apprend qu'il n'existe aucun antécédent personnel médical (en particulier cutané), ni chirurgical. Il n'existe d'autre part, aucun antécédent familial identique. Autre fait intéressant : la malade prend depuis deux ans, sans interruption, un oestroprogestatif, tous les jours, à visée anti-conceptionnelle, contenant :

1 mg d'acétate de noréthistérone et

0,05 mg d'éthinyl-oestradiol (MILLI-ANOVLAR)

La malade ne prend aucun autre médicament.

A l'examen, on observe des lésions cutanées de trois types :

- Des bulles survenant en peau saine, et prédominant sur la face dorsale des deux mains, et, existant à un moindre degré sur le visage.
- Des macules atrophiques pigmentées sur les mains.
- Des kystes miliaires, surtout au niveau des doigts.

Les muqueuses sont normales.

Les ongles et les dents sont sains.

Il n'existe pas d'hypertrichose temporo-malaire.

Ces lésions cutanées, très évocatrices de porphyrie cutanée, ne s'accompagnent, ni de manifestations douloureuses abdominales, ni de manifestations neuro-psychiques. L'examen clinique de l'appareil digestif est normal : en particulier pas d'hépatomégalie. L'examen neurologique est lui aussi strictement normal.

La malade signale que ses urines du matin sont lée-

gèrement foncées de façon intermittente, depuis 1 an.

Devant ce tableau très évocateur, cliniquement de porphyrie cutanée induite par les contraceptifs oraux, deux séries d'examens complémentaires sont demandés : anatomopathologique et biologique.

I - Examen anatomopathologique :

La biopsie cutanée d'une lésion bulleuse révèle (Docteur ROUSSELOT) :

- une zone où l'épiderme est massivement et brutalement décollé du derme.
- le toit de la bulle comporte un épiderme sans nécrose, ni exocytose, ni acantholyse. Il est discrètement hyperkératosique.
- le plancher de la bulle est constitué par des projections de papilles dermiques, mises à nu, discrètement congestives ou hyalinisées, mais sans aucun infiltrat inflammatoire. Le derme est également dépourvu d'infiltrat inflammatoire et comporte quelques fibres élastiques dystrophiques.
- les bords de la bulle sont mousses.
- son contenu est pratiquement acellulaire.

Cet aspect confirme donc le diagnostic de porphyrie cutanée.

2 - L'examen biologique : a - Urinaire :

Fait en ville, celui-ci avait toujours été négatif :

- Porphobilinogène : 0
- Uroporphyrines : 0
- Coproporphyrines : 165 γ /24 H. (nl 300)
- Fer sérique : 150 γ /100 ml (nl 65 à 165 γ /100 ml)
- Numération-formule sanguine normale.

A l'Hôpital :

- Coproporphyrines : 276 γ /24 H. (nl entre 50 et 200)
- Porphobilinogène : 0
- Uroporphyrines : 0,36 mg % soit 0,82 mg/24 H.
- Acide delta amino lévulinique normal : 0,94 mg/l (nl : 3 mg/l).

Au total, donc, les coproporphyrines sont légèrement augmentées pendant que les uroporphyrines, présentes certes,

sont en quantité faible. Les précurseurs sont absents.

A la suite d'un malentendu, le dosage des proto-porphyrines dans les selles n'a malheureusement pas été réalisé.

b - Biologique_hépatique : non perturbé.

- Bilirubine : 8 mg %
- Epreuve à la BSP : 18 % (à la 15^e mn)
3 % (à la 45^e mn)
- Transaminases normales
- Tests de floculation hépatique :
 - Mac Lagan : 14 U
 - Test de Gros : négatif
 - Kunkel Zinc : 16 U
- Fer sérique : 100 µg/ml
- Saturation de la sidérophylle : 33 %.

c - Par ailleurs :

NFS, TS, TP : normaux.

Si sur le plan clinique et anatomopathologique, le diagnostic est évident, sur le plan biologique, les résultats sont moins nets, cependant :

- l'existence d'urines foncées,
- + l'augmentation des coproporphyrines urinaires,
- la présence d'uroporphyrines dans les urines

nous permettent d'affirmer le diagnostic de porphyrie cutanée. L'évolution confirme celui de porphyrie cutanée induite par la prise de contraceptifs oraux.

Nous faisons pratiquer à la malade, un test de TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE. Celui-ci est positif avec le MILLI-ANOVLAR. Ceci confirme donc le mécanisme inducteur du contraceptif oral.

Sur le plan pratique, nous demandons à la malade d'arrêter la prise de Milli-Anovlar et d'éviter les rayons du soleil. De plus, nous faisons faire :

- un traitement local sur les lésions bulleuses avec une pommade antibiotique à base de Bacitracine.
- un traitement par voie générale :
 - per os : Adenyl (1 cp 3 fois par jour)
 - une injection IM. 3 fois par semaine pendant 3 semaines d'Adényl 50.

Les lésions régressent.

Le 13 Octobre 1972 : un nouveau traitement est mis en route :

- Nicobion : 2 ampoules IM. par jour
- Crème anti-solaire.

mais de nouvelles bulles réapparaissent.

Le 15 Novembre 1972 : la malade est revenue : il n'y a aucun changement. Elle doit prendre 6 comprimés par jour de Piasclédine.

Le 22 Novembre 1972 : cette fois, il y a une nette amélioration, pas de nouvelles bulles.

Le 23 Janvier 1973 :

Les lésions du visage ont complètement disparu. Par contre, persiste sur les mains une pigmentation cicatricielle. On retrouve aussi, sur les mains, des grains de milium. L'évolution favorable est flagrante. On conseille à cette malade de ne pas reprendre d'oestro-progestatif quel qu'il soit et de poursuivre le traitement par la Piasclédine.

Le 22 Février 1973 :

Sur le plan cutané, l'amélioration se poursuit. Le visage est presque indemne de toute trace de cicatrice ou de pigmentation. Quant aux mains, aucune bulle n'est réapparue. Les traces de pigmentation sont en voie de disparition.

En Mars 1974, la guérison est complète.

On peut donc voir que la régression des signes cliniques de cette affection a été lente, dépassant les 6 mois.

REMARQUE :

Ainsi, dans le cas de notre observation, le caractère isolé en apparence de l'atteinte cutanée sans manifestation abdominale ou neuro-psychique, permet d'envisager de classer ce cas dans le cadre des porphyries cutanées tardives.

Malheureusement, les résultats des examens complémentaires vont à l'encontre de cette hypothèse avec augmentation modérée mais prédominante des coproporphyrines. Cet aspect concorderait mieux avec celui généralement observé dans la porphyrie variegata qui comporte, rappelons-le : une augmentation des coproporphyrines et la présence d'uroporphyrines et de précurseurs en période aiguë.

S'agissait-il d'une porphyrie variegata ?
Rien ne permet de l'affirmer car :

- d'une part, le caractère isolé des lésions cutanées, à l'exclusion de toute manifestation abdominale ou neuro-psychique implique que la malade ait fait une forme essentiellement cutanée de porphyrie variegata, cela ne préjugeant en rien des manifestations aiguës ultérieures pouvant survenir à la faveur d'une cause déclenchante.
- d'autre part, l'affirmation de ce diagnostic nécessiterait un examen de selles, une recherche de la porphyrine X que l'on retrouverait dans le cas d'une porphyrie variegata.
- enfin, une enquête familiale aurait été nécessaire car la transmission se fait selon le mode dominant. Cette enquête a été malheureusement incomplète.

Nous ne pouvons donc, dans le cas étudié, que nous en tenir à des hypothèses.

- 0 -

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

I - LES PORPHYRIES CUTANÉES TARDIVES RÉVÉLÉES APRÈS ADMINISTRATION D'OESTROGÈNES

ne paraissent pas exceptionnelles. Nous en avons relevé plus de 40 cas dans la littérature de 1960 à 1973.

La première observation a été rapportée par WATSON en 1960 : il s'agissait d'un homme de 62 ans, ancien éthylique, traité depuis un an et demi par diéthylstilbestrol (15 mg/jour) pour un cancer de la prostate.

La plupart des observations sont analogues. Notre bibliographie fera le point de ces publications.

Des porphyries cutanées tardives ont été également signalées chez des femmes traitées par des oestrogènes pour un cancer du sein (THEOLOGIDES 1964) ou pour des troubles post-ménopausiques (ROENICK 1967, STEIN 1971, PALMA-CARLOS 1972, GADJOS 1973, WATSON 1973), ou pour un syndrome de Chiari-Frommel (PICARDI 1972).

II - PORPHYRIE AIGUE INDUITE PAR LA PROGESTERONE

Dès 1952, STEPHENSON a noté un kyste du corps jaune de l'ovaire lors d'une laparotomie exploratrice chez une malade atteinte de P.A.I.

En 1954, MEYER a rapporté une P.A.I. suivant l'injection de 25 mg de progestérone.

Mais l'observation la plus intéressante date de 1957 : en effet, LEVIT rapporte le cas d'une malade atteinte de P.A.I., dont les crises apparaissent provoquées par de la progestérone, soit produite de façon endogène, soit par de la progestérone administrée de façon exogène. Pendant 3 ans, cette malade fit 12 crises de P.A.I., toutes associées à l'un ou à l'autre de ces facteurs. En effet, les règles spontanées, faisant suite à des cycles anovulatoires (donc sans production de progestérone) ne furent pas compliquées de crise porphyrique.

III - PORPHYRIES ET GROSSESSE

L'apparition ou l'aggravation d'une porphyrie est fréquente à la puberté, avant la ménopause, ainsi qu'au cours de la grossesse.

Dès 1947, LINAS rapporte un cas de porphyrie chronique aggravée par une grossesse.

Depuis, de nombreuses autres observations ont été faites.

ZILLIACUS et HUBER en 1967, rapprochent ces porphyries des porphyries induites par les contraceptifs oraux.

IV - LES PORPHYRIES DECLENCHEES PAR LES OESTRO-PROGESTATIFS

Ces publications sont encore rares. Une revue de la littérature nous a permis de retrouver 13 autres observations que nous rapportons ici et que nous résumerons avec la nôtre dans le tableau I.

OBSERVATION N° I

MM. Cl HURIEZ et Collaborateurs, 1964.

Madame C... Marie Louise, 39 ans, constate depuis Mars 1963 une aménorrhée, une asthénie, un névrosisme. Pour faciliter son sommeil elle prend tous les soirs 20 cg de butobarbital. Huit jours plus tard, survient un syndrome abdominal aigu, que l'on prend pour une cholecystite aiguë et que l'on opère. Deux mois plus tard, on institue un traitement hormonal (proluton-oestradiol) pour lutter contre l'aménorrhée persistante. Dès la 1ère injection survient une paraplégie. La 2ème injection est pratiquée et entraîne une quadriplégie flasque totale. A ces signes, s'associent des troubles psychiques et des crises comitiales généralisées.

Le bilan biologique montre :

- une atteinte hépatique modérée :
présence de sels et pigments biliaires dans les urines. Bilirubinémie, Cholestérol, Temps de Quick, BSP, test de flocculation : normaux.
- augmentation des gamma globulines : 37 %
- augmentation de la sidérémie : 1278/100 cc.
- dans les urines : porphobilinogène) en a-
rouge porto uroporphyrines I et III) bon-
coproporphyrines I et III) dance

Le traitement est entrepris :

50 mg AMP IM,
extraits hépatiques
Vit. B₁ 300 mg/jour.

On assiste rapidement à la disparition des signes neurologiques.

Cependant, cette évolution est entrecoupée de signes cutanés : trois mois plus tard, apparaissent quelques bulles sur le visage et le dos des mains. On note alors tous les signes classiques de la P.C.T. de l'adulte, tous localisés aux régions découvertes :

- fragilité cutanée avec excoriations multiples et décollements bulleux à la pression.
- hypertrichose.
- pigmentation de teinte sale sur une carnation brune.
- pachydermie de la face.

A l'histologie, la bulle est sous-épidermique, typique, presque acellulaire, à contours nets, sans nécrose du toit, avec conservation du feston papillaire au niveau du plancher, et un discret infiltrat lympho-histiocytaire.

L'évolution de ce tableau cutané est intéressante : en 2 mois, disparition des bulles, de l'hypertrichose, atténuation de la pigmentation mais persistance de la fragilité cutanée.

OBSERVATION N° 2

WETTERBERG L. (1964) Lancet, 2, II78.

Une femme de 26 ans, nulligeste, est admise pour une crise de porphyrie aiguë intermittente. Dans ses antécédents, on note 23 crises, la dernière datant de Décembre 1963.

En Mai 1964, elle commence à prendre du Lyndiol (Lynoestrenol 2,5 mg + 0,15 mg de mestranol) pour des dysménorrhées. Un mois après le début du traitement, apparaissent nausées, vomissements et douleurs abdominales. Pendant l'été surviennent angoisse et agitation, associées à des douleurs épigastriques. Le laboratoire révèle une augmentation des transaminases sériques :

SGOT 385 USF
SGPT 450 USF

A la fin du mois d'Août, s'associent des signes de paralysie des membres supérieurs et inférieurs. Cette femme est hospitalisée un mois plus tard et on trouve dans les urines :

Porphobilinogène : 144 mg/jour
Acide δ amino lévulinique : 59 mg/jour.

Le Lyndiol est arrêté. On traite la malade avec

250 mg d'adénosine monophosphorique IM/jour. Les signes cliniques et biologiques disparaissent.

OBSERVATION N° 3

G. DEAN, MD, FRCP, 1965

Madame L... S., âgée de 20 ans, présente 2 mois après la naissance de son premier enfant, en Mai 1963, à la suite de la prise de sulfamides, une crise de porphyrie aiguë (violentes douleurs abdominales, troubles psychiques, urines rouge porto riches en porphobilinogène).

Après une réanimation hospitalière intense, la malade sort du service, après qu'on lui ait interdit d'absorber des sulfamides ou des barbituriques. Il faut noter que d'autres membres de sa famille présentaient une porphyrie variégata.

En Août 1964, cette malade prend 1 cp/jour de Lyndiol comme méthode contraceptive. Après 2 semaines de traitement, les urines deviennent sombres. Des excoriations et des bulles apparaissent sur les zones cutanées découvertes.

En Septembre 1964, les mains et le visage sont couverts de bulles et de croûtes, bien que la malade ait cessé de prendre du Lyndiol depuis 10 jours. Les urines foncées contiennent beaucoup de porphyrines mais peu de porphobilinogène. (Test de Watson-Schwartz négatif). Il n'y a cette fois, ni atteinte psychique, ni douleur abdominale. Par contre, on trouve un léger ictère, et la bilirubinémie s'élève à 16 mg/100cc.

On réduit le traitement au minimum : soins locaux, protection de la peau contre la lumière, 400 mg/jour de Méprobamate.

L'évolution est la suivante : en 15 jours la fonction hépatique revient à la normale, mais les bulles persistent sur la peau. C'est seulement trois mois après le début de la maladie que la photosensibilité de la peau diminue. Il persiste toutefois des modifications de la pigmentation.

OBSERVATION N° 4

D.L. BAXTER et S.E. PERMOWICZ, 1966.

Il s'agit d'une malade de 28 ans qui est hospitalisée en Avril 1965 pour une crise de porphyrie aiguë faite de troubles abdominaux et psychiques avec découverte de porphobilinogène dans les urines, lors de la prise de barbituriques. On découvre en même temps des anomalies de la fonction hépatique, en particulier une fluorescence à la lumière de Wood d'un fragment de biopsie hépatique.

Par ailleurs, la malade a remarqué la présence

de lésions cutanées apparues sans traumatisme, à type de vésicules et de bulles, ce qui ferait plutôt penser au diagnostic de porphyrie mixte.

La malade est revue ultérieurement (alors qu'elle est sous traitement contraceptif d'Orthonovum, qui est l'association de noréthindrone et de mestranol, depuis 4 mois), cette malade déclarant que les lésions cutanées s'accroissent depuis 3 mois environ surtout lors de l'exposition au soleil. On arrête l'Orthonovum en Septembre 1966.

Les résultats du laboratoire sont les suivants :

Uroporphyrines	I 800 μ g/24 H.	352 μ g/24 H.
Coproporphyrines	I II 5 μ g/24 H.	530 μ g/24 H.
	<u>Août 1966</u>	<u>Septembre 1966</u>

En Octobre 1966, les troubles cutanés ont disparu en dehors de zones d'hyperpigmentation résiduelle.

OBSERVATION N° 5

R. DEGOS et Collaborateurs 1969.

Madame D..., âgée de 35 ans, consulte le 3 Août 1966 pour une éruption bulleuse des parties découvertes (visage, mains, jambes) avec émission d'urines rouges.

L'interrogatoire montre que le début des troubles remonte à Mai 1966. Les antécédents personnels et familiaux sont banals : pas de photosensibilisation, pas de diabète, pas de manifestation viscérale particulière.

On note les signes classiques de la porphyrie cutanée de l'adulte : bulles sur les parties découvertes, fragilité cutanée avec excoriations multiples, lésions cicatricielles, microkystes sur la face dorsale des mains, pigmentation réticulée diffuse du visage et du cou, hypertrichose temporale.

L'histologie montre une bulle sous-épidermique dont le plancher dermique a un aspect vallonné.

L'analyse des urines révèle des uroporphyrines à 3 500 γ /24 H., des coproporphyrines à 320 γ /24 H. Il n'y a pas de porphobilinogène.

L'évolution est intéressante par les faits suivants :

- pendant un an (d'Août 1966 à Août 1967), les poussées se succèdent en dehors de toute période ensoleillée : les bulles sont nombreuses et les urines restent rouges, riches en uroporphyrines.

- l'interrogatoire note la prise continue d'Enidrel (noréthynodrel et mestranol) à raison de 2 comprimés par jour, 20 jours par mois. On arrête l'Enidrel en Mai 1967.

- en Juillet 1967, survient malgré tout une crise hyperalgique abdominale avec vomissements, paresthésie des extrémités, sciatalgies, qui cède en 48 H., avec émission d'urines noirâtres contenant du porphobilinogène.

Le bilan biologique montre que :

- dans les urines :
 - en Avril 1967 : 13 500 γ de uroporphyrines/l
 - 340 γ de coproporphyrines/l
 - Acide δ amino-lévulinique légèrement augmenté
 - Porphobilinogène absent au début.
- Juste avant la crise abdominale : le porphobilinogène monte à 189 mg/l
- dans les selles : uro, copro et protoporphyrines sont augmentées.
- dans le sang : les porphyrines sont à un taux pratiquement normal.
- le fer sérique est élevé 200 γ /100cc et le coefficient de saturation de la sidérophiline atteint 100 %.

Le bilan hépatique est normal en dehors de la ponction-biopsie qui révèle une stéatose avec hémossidérose et sclérose.

L'évolution favorable de la porphyrie succède à l'arrêt de l'Enidrel. Les signes cutanés s'améliorent au bout de 3 mois mais les bulles se cicatrisent définitivement en 5 mois. Il persiste seulement une fragilité cutanée. Les signes biologiques évoluent parallèlement :

Les traitements suivis ont été variés :

- de Août 1966 à Février 1967 : vit. PP, vit. B₁₂, acide adénosine 5 monophosphorique (Adenyl), méthionine avec des résultats médiocres.

- de Mars 1967 à Juillet 1967 : on ajoute du Desferal (desferrioxamine B) qui est mal toléré.

- A partir d'Août 1967 : on ajoute à la Méthionine un régime pauvre en fer et des saignées régulières, en suivant NFS, fer sérique, porphyrines dans les urines.

OBSERVATION N° 6

Mme R. DUREPAIRE - FISCHER et collaborateurs 1969.

Madame Léo ..., âgée de 35 ans, a vu apparaître en 1964 lors d'une grossesse, une pigmentation du visage et du cou prédominant sur les pommettes, considérée comme étant un chloasma bien que de topographie un peu différente.

Dans les suites de couches, devant l'existence d'une aménorrhée, la malade reçoit une oestrogénothérapie : elle constate alors un épaissement de la peau du cou.

En Février 1967, la malade reçoit une lenterule de phénobarbital par jour, pour des séquelles électro-encéphalographiques, apparues après un traumatisme crânien. Ce traitement est poursuivi jusqu'en Juin 1967 : mais après une exposition au soleil, la malade constate sur son visage et ses mains des bulles qui cèdent sans traitement.

En Juin 1968, à la suite de la prise de Lyndiol (Lynestrénol et mestranol) à visée contraceptive, survient une éruption bulleuse des mains et du visage. L'examen de la malade montre un tableau typique de porphyrie cutanée tardive avec syndrome sclérodermoïde.

L'examen anatomo-pathologique d'une bulle confirme la porphyrie.

L'exploration biologique montre :

- Porphyrinurie : I 008 γ / 24 H. de coproporphyrines
350 γ / 24 H. d'uroporphyrines
pas de porphobilinogène.
- Fer sérique élevé I71 γ / 100cc
- Discrète rétention de la BSP.

Le traitement a comporté entre Juillet 1968 et Mars 1969 :

- une injection IM/jour pendant 21 jours d'Adenyl 50 puis 100 mg/jour d'Adenyl comprimés.
- Triméthyl-colchicine : I comprimé par jour
- Saignées jusqu'au retour du fer sérique à un taux normal.

L'évolution sous traitement a d'abord été favorable, tant sur le plan clinique que biologique, puis défavorable ultérieurement, sur le plan hépatique (rétention de la BSP, fer sérique inchangé).

OBSERVATION N° 7

A.W. Mc KENZIE et U. ACHARYA, 1972

Une femme, âgée de 20 ans, sous contraceptif depuis une semaine, Milli-Anovlar, est admise en Juillet 1970 dans un service de chirurgie pour des douleurs abdominales apparues depuis une semaine, des douleurs lombaires basses, des vomissements et une constipation. On constate un subictère conjonctival. La malade arrête la prise de contraceptif pendant l'hospitalisation. Aucune cause n'est retrouvée à ces symptômes qui disparaissent rapidement spontanément. La malade regagne son domicile et reprend son Milli-Anovlar en Août 1970. Les mêmes signes digestifs se manifestent et fin Août, apparaissent après exposition au soleil :

- une rougeur et un gonflement du visage,
- des bulles et des érosions autour des ongles et sur le dos des mains.

La patiente reprend du Milli-Anovlar pendant 6 jours, en Septembre 1970 : les mêmes troubles digestifs reviennent. Il n'y a pas de signe neurologique. Au point de vue cutané on trouve :

- sur le front et les joues : des excoriations superficielles punctiformes.
- sur le dos des mains et des doigts, des vésicules tendues.

Les urines sont foncées et contiennent du porphobilinogène. Dans les selles on retrouve en quantité élevée des uro, des coproporphyrines et des X porphyrines.

L'évolution à l'arrêt du Milli-Anovlar est favorable : les signes abdominaux disparaissent en une semaine. Les signes cutanés s'atténuent plus lentement, pour disparaître au bout de plusieurs mois.

OBSERVATION N° 8

A. GAJDOS et M. GAJDOS - TO ROK, 1973

Madame MARIE C..., âgée de 32 ans, présente pour la première fois le syndrome cutané typique de la P.C.T. au mois de Juillet 1972. Le seul facteur susceptible de déclencher cette poussée chez cette femme, par ailleurs bien portante, est la prise d'un contraceptif oral (norgestryl + éthinil-oestradiol) depuis le début de l'année 1972.

Le diagnostic de P.C.T. est confirmé le 9 Octobre 1972, par l'analyse urinaire et fécale, donnant les résultats suivants :

- Urines : Acide δ amino-lévulinique 6,28 mg/l
Porphobilinogène 1,90 mg/l
Uroporphyrines 8,00 mg/l
Coproporphyrines 0,368 mg/l

- Fèces (en mg/g de selles desséchées)
Uroporphyrines 1,27 mg/g
Coproporphyrines 0,249 mg/g
Protoporphyrines 0,219 mg/g

Le taux de fer sérique et le degré de saturation de la sidérophiline sont normaux.

La prise de contraceptif est arrêtée.

Le seul traitement consiste en l'administration d'AMP, 120 mg/jour pendant 4 semaines.

La malade est revue le 20 Novembre 1972 : le résultat est remarquable. Les pigmentations faciale et thoracique, l'hyperpilosité ont disparu. Aucune nouvelle bulle n'est apparue depuis 2 semaines.

Seule persiste une fragilité de la peau aux micro-traumatismes.

De même existe une nette amélioration biochimique le 14 Novembre 1972 :

- Urines : Acide δ amino-lévulinique 5,26 mg/l
Porphobilinogène 1,89 mg/l
Uroporphyrines 1,135 mg/l
Coproporphyrines 0,218 mg/l

- Selles : Uroporphyrines 0
Coproporphyrines 0,061 mg/g
Protoporphyrines 0,042 mg/g

Donc, PCT apparue après 6 mois de traitement contraceptif hormonal.

OBSERVATION N° 9

P. Gutzwiller, 1973

Une patiente de 21 ans commence son traitement contraceptif le 21 Décembre 1970 (Stéridil). En été 1971, apparaissent des bulles sur les mains, qui guérissent en laissant une hyperpigmentation résiduelle.

Au printemps 1972, le même phénomène se produit, ce qui amène la malade à consulter le 24 Juillet 1972. A l'examen on retrouve :

- les mêmes marques résiduelles sur les avant-bras et le dos des mains.

- des papules brunes dont une partie présente une bulle au centre.
- sur le dos des mains, on peut voir des zones atrophiques, des cicatrices brunâtres.
- sur le front et les tempes, une hypertrichose.

Les examens biologiques montrent les résultats suivants :

NFS, ionogramme, bilirubinémie, enzymes hépatiques : normaux.
 Fer sérique 109 γ /100cc
 Cuivre sérique 160 γ /100cc

La recherche de porphyrines s'avère positive dans les urines et les selles et négative dans les érythroblastes.

Dans les urines :

Porphobilinogène 14,3 mg/jour
 Uroporphyrines 336 γ /jour
 Coproporphyrines 857 γ /jour

Dans les selles :

Coproporphyrines 229 γ /g de poids sec
 Protoporphyrines 542 γ /g de poids sec.

Le traitement contraceptif est alors stoppé et on commence un traitement local symptomatique avec du Synalar : malgré cela, on ne constate aucune amélioration clinique. Du point de vue biochimique, on constaterait plutôt une aggravation (en particulier pour l'élimination du porphobilinogène). De même, la mise en route d'un traitement bicarbonaté (3 - 6 gr/jour) n'a aucun effet.

Seule la saignée (200 - 400 cc/semaine) amène une rémission clinique et biochimique.

OBSERVATION N° 10

B. GILCHREST, M.A. PATHAK, J.A. PARRISH (Boston)
 1975.

Une femme de 25 ans, habituellement en bonne santé, constate la présence de bulles et une fragilité acquise de la peau du dos des mains, lors de ses vacances en Jamaïque. Elle constate également des excoriations sur ses bras, une hypertrichose du visage et une coloration rosée des urines.

L'application d'une crème aux corticoïdes ne change rien au phénomène.

Six mois plus tard, après des vacances en Floride, de nouvelles bulles apparaissent. On ne découvre aucune maladie identique familiale, aucune intoxication éthylique, aucun signes d'atteinte hépatique. Le seul traitement suivi par cet-

te malade est un contraceptif oral, un mélange de noréthindrone et de mestranol (Norinyl I + 50) qu'elle prend depuis 3 ans.

L'examen physique montre une hypertrichose du front et des tempes, de nombreuses érosions, des bulles de 5/10 mm de diamètre sur la face dorsale des mains et des grains de milium. La biopsie cutanée montre les signes spécifiques de la P.C.T. Les examens de sang sont à la limite de la normale.

L'étude des porphyrines confirme le diagnostic :

- dans les urines :

Uroporphyrines 2 800 γ /24 H.

Coproporphyrines 448 γ /24 H.

-

- dans les selles :

Coproporphyrines 182 γ /G

Uroporphyrines et protoporphyrines

208 γ /G

- Test de Watson-Schwartz négatif.

Un mois après l'arrêt du contraceptif, les symptômes s'atténuent. On commence alors les saignées, mais la patiente devient enceinte et on arrête le traitement. La malade poursuit toute sa grossesse sans ennui cutané et sans aucune protection contre le soleil.

OBSERVATION N° II

B. GILCHREST, M.A. PATHAK, J.A. PARRISH (Boston)
1975

Une femme de 29 ans, en bonne santé habituelle, note une hyperpigmentation sur les zones exposées au soleil et une hypertrichose. Six mois plus tard, pendant l'été les urines deviennent rosées et des bulles apparaissent sur la face dorsale des mains, cicatrisant en laissant des croûtes. Elle consulte un dermatologue deux ans plus tard. Le seul traitement reçu par la patiente depuis 3 ans était un contraceptif oral.

L'examen physique révèle :

- une femme avec une hyperpigmentation cutanée
- une hypertrichose faciale
- de nombreuses petites croûtes sur le dos des mains
- des grains de milium.

Tous les examens de laboratoire sont normaux en dehors d'une légère augmentation des SGOT et des phosphatases alcalines.

L'étude des porphyrines confirme le diagnostic :

- Urines :

Uroporphyrines I. 730 γ / 24 H.

Coproporphyrines 620 γ / 24 H.

- Selles :

Coproporphyrines 97 γ / g

Uroporphyrines et protoporphyrines
233 γ / g.

- Test de Watson - Schwartz négatif.

On pratique une saignée toutes les deux semaines jusqu'à un taux d'hématocrite à 32 %.

Trois mois après l'arrêt du traitement, la patiente est guérie.

OBSERVATION N° 12

A.R. BEHM et W.P. UNGER, 1975, Toronto

Il s'agit d'une femme de 24 ans qui consulte en Octobre 1972. Depuis un an, elle se plaint de l'apparition de bulles sur les deux mains. Elle note aussi une fragilité excessive de la peau, une hypertrichose faciale et une coloration sombre des urines. Après une exposition prolongée au soleil, des bulles se sont développées sur ses jambes et son visage. Plusieurs mois avant le début de ces signes, cette malade avait commencé un traitement contraceptif (1 mg de noréthindrone + 0,05 mg de mestranol). Elle ne prenait aucun autre médicament. Aucun antécédent familial identique n'est retrouvé. De plus, il n'existe pas d'intoxication éthylique.

Sur les deux mains, on peut observer plusieurs ulcérations arrondies, des bulles intactes, de nombreuses zones hyperpigmentées séquellaires. L'examen révèle une hypertrichose du visage.

Les examens biologiques montrent :

NFS, TP, ionogramme sanguin, LDH, SGOT, SGPT, phosphatases alcalines, électrophorèse, acide urique sanguin, BSP, bilirubine, cholestérol, fer sérique, à la limite de la normale.

On trouve dans les urines une fluorescence rosée à la lumière ultra-violette.

La biopsie cutanée révèle une bulle sous-épidermique compatible avec le diagnostic de P.C.T.

L'étude des porphyrines montre en Octobre 1972 :

- dans les urines de 24 H.

Coproporphyrines I. 650 γ / 24 H.

Protoporphyrines 0
Uroporphyrines 1.700 $\times$ /24 H.
Porphobilinogène 2.600 $\times$ /24 H.

- dans les selles :

Coproporphyrines 2.940 $\times$ /100 g de poids
sec

Protoporphyrines 1.260 $\times$ /100 g "

Uroporphyrines 140 $\times$ /100 g "

On arrête alors le contraceptif sans autre prescription médicamenteuse. Trois semaines plus tard, aucune nouvelle bulle n'est apparue et les urines sont toujours claires. La fragilité cutanée s'atténue.

En Janvier 1973, de nouveaux dosages de porphyrines sont pratiqués : nette réduction des uro et des coproporphyrines. La biopsie hépatique révèle une légère infiltration stéatosique et une légère inflammation périportale avec infiltration de cellules mononucléaires.

OBSERVATION N° 13

A.R. BEHM et W.P. UNGER, 1975, Toronto.

Une femme de 22 ans présente, en Octobre 1972, une fragilité excessive de la peau, des ulcérations et des bulles cutanées sur les bras. On ne note ni hyperpigmentation, ni hirsutisme. L'interrogatoire ne permet pas de rapporter une photosensibilisation antérieure ou une porphyrie familiale. L'intoxication alcoolique est très modérée. La patiente présente des antécédents psychiatriques (hostilité, dépression) depuis 5 ans. De plus, elle signale l'existence de crises de cystite et de douleurs abdominales basses. Cette femme avait pris à plusieurs reprises des sulfamides qui n'avaient entraîné aucun désagrément. Depuis 5 ans, un traitement contraceptif est suivi régulièrement (noréthindrone 1 mg + mestranol 0,05 mg).

A l'examen de la malade on note :

- des bulles et des zones hyperpigmentées, sur la face dorsale des mains.
- sur le visage un fin duvet.

Les examens biologiques sont les suivants :

- une épreuve à la BSP légèrement perturbée.

- Porphyrines urinaires en Novembre 1972 :

Coproporphyrines 984 $\times$ /24 H.

Protoporphyrines 0

Uroporphyrines 742 $\times$ /24 H.

Porphobilinogène 1.250 $\times$ /24 H.

- Porphyrines fécales :

Coproporphyrines 1,360 ✓ /100 g

Protoporphyrines 460 ✓ /100 g

Uroporphyrines 220 ✓ /100 g.

Sur le plan clinique, l'association des signes cutanés aux troubles psychiques et aux douleurs abdominales fait penser à une porphyrie variégata.

Une biopsie hépatique est faite en Novembre 1972 et montre : stéatose, infiltration mononucléaire périportale dans le parenchyme, ainsi qu'une hémossidérose modérée.

Comme seul traitement, on arrête le contraceptif oral. Un mois plus tard, aucune nouvelle bulle n'est apparue. Il persiste toutefois une hyperfragilité cutanée et des grains de milium sur la face dorsale des mains. Sur le plan biologique, les coproporphyrines restent élevées mais les uroporphyrines diminuent.

PORPHYRIES DECLENCHEES PAR LES CONTRACEPTIFS

<u>Auteur</u>	<u>Age</u>	<u>Médicament</u>	<u>Type de l'atteinte antérieure</u>	<u>Type sous Contraceptif</u>	<u>Foie</u>	<u>Normalisation</u>
HURIEZ 1964	39	Proluton- Oestradiol	-	P. V.	Modérée, Sels et pigm. biliaires dans urines	quelques mois
DEAN 1965	20	Lyndiol	P. A. I.	P. cut.	Hépatite ictère bilirubine ↗	3 mois amé- lioration
BAXTER 1966	28	Orthovum = Mestranol + Norethindro- ne	P. V.	P. cut.		plusieurs mois
DEGOS 1969	35	Enidrel	0	P. C. tardive + P. aiguë	Stéatose, Hémosi- dérose, Fer sérique ↗	7 mois
DUREPAIRE- FISCHER 1969	35	Lyndiol	P. C. T. de gros- sese	P. C. T. sclé- rodermique	Rétention BSP Hypersidérémie	8 mois
MAC KENZIE et ACHARYA 1972	20	Minovlar	-	P. V.	Bilirubine ↗	quelques mois

PORPHYRIES DECLENCHEES PAR LES CONTRACEPTIFS

(suite)

<u>Auteur</u>	<u>Age</u>	<u>Médicament</u>	<u>Type de l'atteinte antérieure</u>	<u>Type sous Contraceptif</u>	<u>Foie</u>	<u>Normalisation</u>
GAJDOS I 973	32	Planor (Norgestyl- Ethinyl-Oes- tradiol)	0	P.C.T.	-	6 mois
WETTERBERG I 964	26	Lyndiol	P.A.I.	P.A.I.	Transamina- ses ↗	quelques mois
GUTZWILLER I 973	21	Stéridil	0	P.V.	-	8 mois
GILCHREST I 975	25	Noréthindro- ne + Mestra- nol	0	P.C.T.	-	1 mois
GILCHREST I 975	29	Contraceptif oral non iden- tifié	0	P.C.T.	Phosphatases alcalines ↗ SGOT ↗	3 mois
BEHM I 975	24	Noréthindro- ne + Mestra- nol	0	P.C.T.	Stéatose hé- patique	3 mois
BEHM I 975	22	Noréthindro- ne + Mestra- nol	0	P.V. ?	B.S.P. Hémochromatose Stéatose	1 mois
DESCHAMPS I 973	38	Milli-Anovlar	0	P.C.T. acqui- se. P.V. ?	Normal. Sub- ictère con- jonctival	12 mois

REMARQUES : PORPHYRIE AIGUE AMELIOREE PAR LES OESTRO-PROGES-
TATIFS.

Plusieurs cas de P.A.I. dont les crises étaient liées aux règles furent cliniquement améliorés par des substances contraceptives oestro-progestatives.

Le premier cas décrit fut celui de HAEGER-ARONSON en 1963, qui fut cliniquement amélioré par l'Anovlar (acétate de noréthindrone + éthinyl-oestradiol). De même, WELLAND rapporte un autre cas de femme atteinte de PAI dont les crises étaient liées aux modifications hormonales apparaissant lors des cycles et chez laquelle l'utilisation d'Enovid (noréthynodrel + mestranol) a prévenu les attaques porphyriques.

Il pourrait sembler paradoxal que, alors que les oestrogènes augmentent l'excrétion des précurseurs des porphyrines dans la PAI, des préparations contenant des oestrogènes soient capables de prévenir des attaques de cette maladie chez certaines femmes.

D'après les observations, on suggère que c'est l'inhibition des gonadotrophines hypophysaires qui est effective dans la suppression du déclenchement des crises de PAI cycliques. Cependant, puisqu'il y a des différences dans les réponses métaboliques dues aux stéroïdes naturels et celles dues aux stéroïdes synthétiques, il est possible que leur action se fasse par stabilisation des stéroïdes ovariens endogènes à un bas niveau (WETTERBERG 1964).

- 0 -

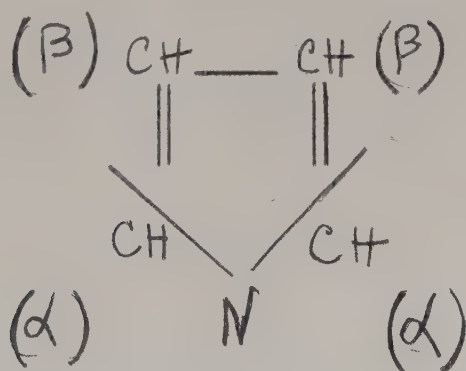
RAPPEL DE LA STRUCTURE ET DE LA

BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES

Il est utile de rappeler quelques données biologiques relatives aux porphyrines. Ce sont des pigments azotés retrouvés chez tous les êtres vivants. Leur importance biologique est attestée par leur présence dans des composés indispensables au métabolisme cellulaire tels que la chlorophylle, l'hémoglobine, les cytochromes.

A - STRUCTURE :

La structure des porphyrines dérive de celle d'un composé tétrapyrrolique cyclique : la porphine (voir formule ci-contre) et par le remplacement des hydrogènes aux sommets (de 1 à 8) par divers groupements fonctionnels (sur les positions β des noyaux pyrroliques). Les 4 noyaux pyrroliques sont réunis entre eux en f par des ponts méthéniques : = CH



I - L'ététioporphyrine : obtenue par dégradation chimique des porphyrines naturelles représente la plus simple. Quatre isomères, tous synthétisés sont connus :

(I)

I - 3 - 5 - 7 tétraméthyl 2 - 4 - 6 - 8 tétraéthylporphine

(II)

I - 4 - 5 - 8 tétraméthyl 2 - 3 - 6 - 7 tétraéthylporphine

(III)

I - 3 - 5 - 8 tétraméthyl 2 - 4 - 6 - 7 tétraéthylporphine

(IV)

I - 4 - 6 - 7 tétraméthyl 2 - 3 - 5 - 8 tétraéthylporphine

L'importance de ces quatre isomères réside dans le fait qu'on a conservé pour toutes les porphyrines les désignations I - II - III - IV des étetioporphyrines auxquelles ces composés peuvent être rattachés.

Dans la nature, toutes les porphyrines appartiennent aux isomères I et III et, fait important, la transformation mutuelle de ces deux variétés qui nécessiterait la complète dégradation et la reconstitution de la molécule est impossible in vivo. Pour un type de porphyrine donné, chaque isomère a donc une filiation métabolique indépendante.

2 - Les principales porphyrines : les plus répandues appartiennent au type III.

a - Porphyrines à deux variétés de chaînes latérales

- Uroporphyrines :

I : acide porphine I - 3 - 5 - 7 tétraacétique
2 - 4 - 6 - 8 tétrapropionique

III : acide porphine I - 3 - 5 - 8 tétraacétique
2 - 4 - 6 - 7 tétrapropionique

- Coproporphyrines :

I : acide porphine I - 3 - 5 - 7 tétraméthyl
2 - 4 - 6 - 8 tétrapropionique

III : acide porphine I - 3 - 5 - 8 tétraméthyl
2 - 4 - 6 - 7 tétrapropionique

b - Porphyrines à trois variétés de chaînes latérales :

- La protoporphyrine est la plus importante. Combinée au fer ++, elle représente en effet l'Hème, constituant tétrapyrrolique de l'hémoglobine.

C'est : l'acide porphine I - 3 - 5 - 8 tétraméthyl
2 - 4 divinyl
6 - 7 dipropionique

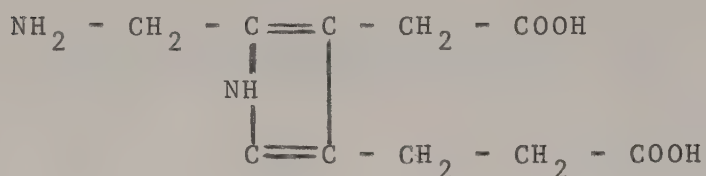
Remarque : en fait, dans l'organisme, les porphyrines existent sous forme réduite : les porphyrinogènes, substances facilement oxydées sous l'influence de l'O₂ atmosphérique. Parmi les porphyrines, seule la protoporphyrine participe à une réaction métabolique. Les autres peuvent être considérées comme des résidus inactifs.

c - Porphyrines intermédiaires :

Entre les uroporphyrines (à 8 carboxyles) et les coproporphyrines (à 4 carboxyles) il existe des dérivés intermédiaires à 7, 6 ou 5 carboxyles, que l'on peut retrouver dans les urines au cours de certaines porphyries.

d - Précurseurs :

- Acide delta-aminolévulinique : $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO} - (\text{CH}_2)_2 - \text{COOH}$
- Porphobilinogène :

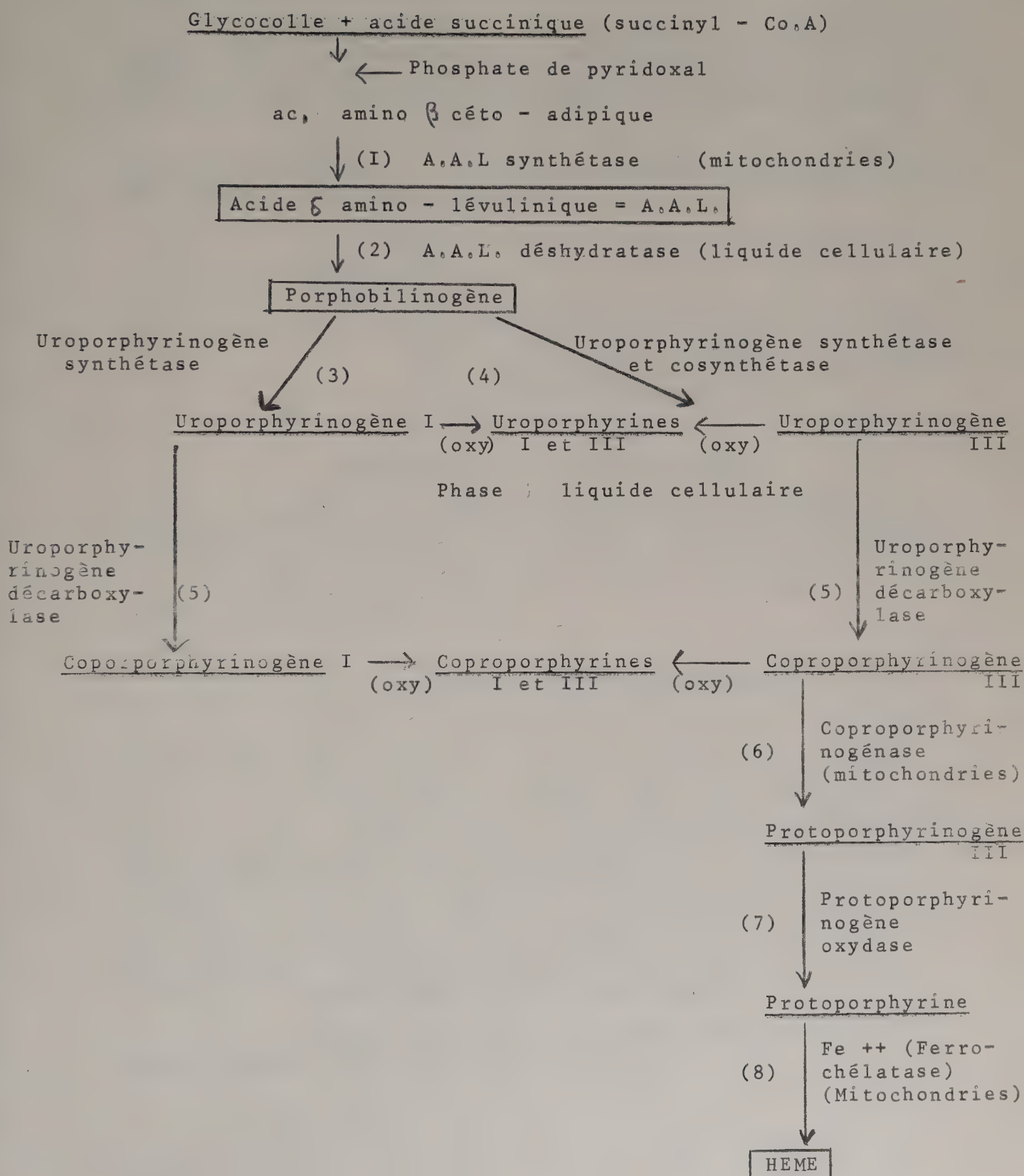


B - BIOSYNTHESE :

D'origine endogène, les porphyrines sont élaborées dans les cellules de certains tissus (moelle osseuse et foie) à partir de composés organiques simples tels que l'acide succinique et le glycocolle, par une série complexe de réactions catalysées par des enzymes localisées dans les mitochondries et le liquide cellulaire.

La porphyrinogénèse est en relation directe avec le cycle tricarboxylique de KREBS par son étape initiale, et le cycle succinate-glycocolle de SHEMIN. Le cycle de KREBS fournit le succinyl-coenzyme A qui va se combiner avec le glycocolle pour donner l'acide delta amino-lévulinique.

TABLEAU résumant les étapes successives et précisant la nature
des enzymes



I - Formation de l'acide delta-amino-lévéulinique (A.A.L.)

Elle a lieu au niveau des mitochondries et en présence de l'A.A.L. - SYNTHETASE, par combinaison équimoléculaire de l'acide succinique et du glycolle.

Ces précurseurs sont au préalable activés respectivement par le coenzyme A et le phosphate de pyridoxal. L'énergie nécessaire à cette réaction étant fournie par l'ATP qui intervient aussi dans la formation du succinyl-coenzyme A.

L'A.A.L.-synthétase intervient dans la régulation de la bio-synthèse. Protéine à groupement SH, cette enzyme est inhibée expérimentalement par :

- la Pénicillamine qui bloque le phosphate de pyridoxal
- le Pb
- le glucose qui agirait :
 - soit en inhibant la synthèse de l'ARN messager dont dépend la synthèse de l'enzyme.
 - soit comme générateur d'ATP, régulateur de la synthèse de porphyrines.

2 - Formation du porphobilinogène :

Dans le liquide cellulaire et en présence de l'A.A.L. déshydratase, deux molécules d'A.A.L. se condensent pour donner le dérivé monopyrrolique. L'enzyme qui renferme des groupements SH est inhibée par le Pb. La présence de cuivre dans sa molécule expliquerait l'effet inhibiteur de l'EDTA, du BAL et du mercaptopropanol.

3 - Formation des uroporphyrinogènes :

Le porphobilinogène étant porteur d'un radical acétique et d'un radical propionique, la condensation, sous l'influence d'une désaminase, de 4 molécules de ce composé (avec départ d'ammoniaque), conduit aux uroporphyrinogènes I et III. Cette réaction a lieu également dans la phase aqueuse cellulaire. Deux enzymes l'orientent soit vers l'uroporphyrinogène I, soit vers l'uroporphyrinogène III. L'uroporphyrinogène synthétase conduit à l'isomère I. La formation de l'isomère III est plus complexe et imparfaitement élucidée. Ce dernier isomère est cependant le seul qui conduit à l'hémoglobine. Elle impliquerait l'intervention successive des deux enzymes. L'uroporphyrinogène co-synthétase détermine l'inversion des radicaux fixés en position 7 et 8.

L'oxydation des uroporphyrinogènes conduit aux uroporphyrines I et III.

4 - Formation des coproporphyrinogènes :

Toujours dans la phase aqueuse cellulaire et sous l'influence de l'uroporphyrinogène décarboxylase, les uroporphyrinogènes se transforment en coproporphyrinogènes par décarboxylation de quatre radicaux acétiques en groupements méthyles.

5 - Formation du protoporphyrinogène et de la protoporphyrine :

L'oxydation et la décarboxylation de 2 groupements propioniques en 2 fonctions vinyles conduisent à partir du coproporphyrinogène III au protoporphyrinogène.

Cette réaction qui exige un certain taux d'oxygène se réalise au niveau des mitochondries grâce à la coproporphyrinogénase, enzyme dépourvue des groupements SH. La protoporphyrinogène oxydase conduit ensuite à la protoporphyrine.

6 - Formation de l'Hème :

L'incorporation d'un atome de Fer ++ à la protoporphyrine a lieu en présence de ferrochélatase, enzyme localisée dans les mitochondries et qui ne serait active qu'en l'absence d'O₂. Cette enzyme serait de nature lipoprotéinique et renfermerait des groupements SH.

C - TAUX DES PORPHYRINES ET DE LEURS PRECURSEURS DANS LES PRODUITS BIOLOGIQUES : (taux normaux)

Urines :

- Acide delta-aminolévulinique : 1 à 5 mg/24 H.
- Porphobilinogène : 0 à 2 mg/24 H.
- Coproporphyrines : 50 à 150 γ /24 H. (pg)
- Uroporphyrines : 0 ou traces
- Protoporphyrines : 0

Selles :

- Coproporphyrines : 5 à 25 γ /gr de selles sèches
- Uroporphyrines : 0
- Protoporphyrines : 10 à 80 γ /gr de " "
- Acide delta aminolévulinique : 0
- Porphobilinogène : 0

Hématies :

- Coproporphyrines : 0 à 10 % /100 ml de globules
rouges
- Protoporphyrines : 30 à 100 % /100 ml de globules
rouges.

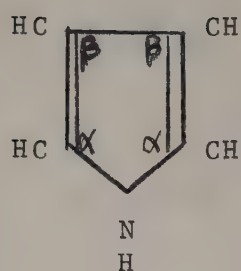
Plasma :

- Coproporphyrines : 0
- Uroporphyrines : 0
- Protoporphyrines : 0
- Acide delta aminolévulinique : 10 à 20 % /100 cc.

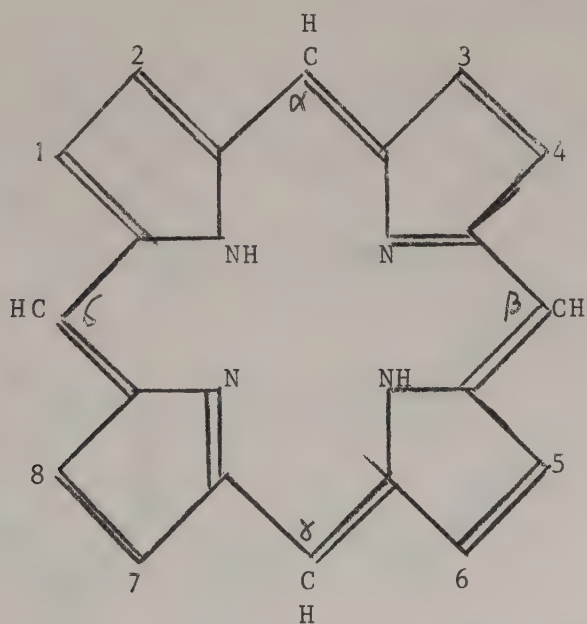
-°-

STRUCTURE DES PORPHYRINES

NOYAU PYRROLE



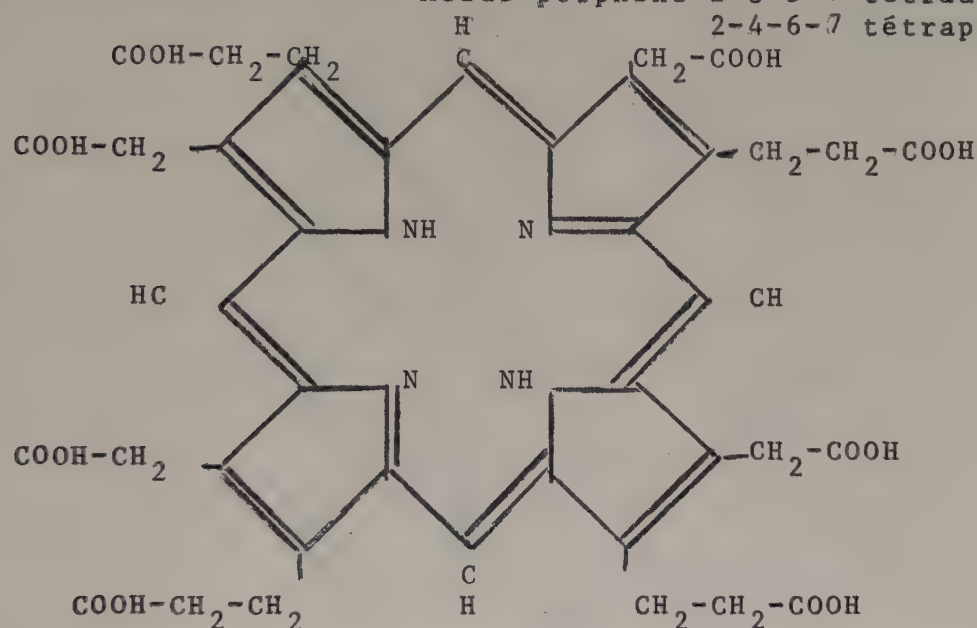
PORPHINE (ou squelette dont dérivent les porphyrines),



UROPORPHYRINE III : $C_{40} H_{38} O_{16} N_4$

Acide porphine 1-3-5-8 tétraacétique

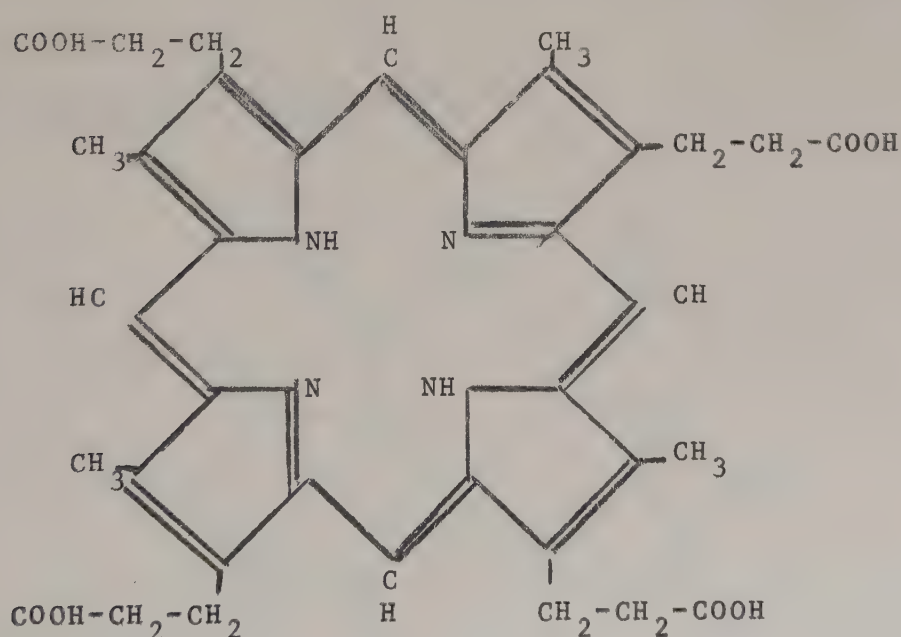
2-4-6-7 tétrapropionique



COPROPORPHYRINE III : $C_{36} H_{38} O_8 N_4$

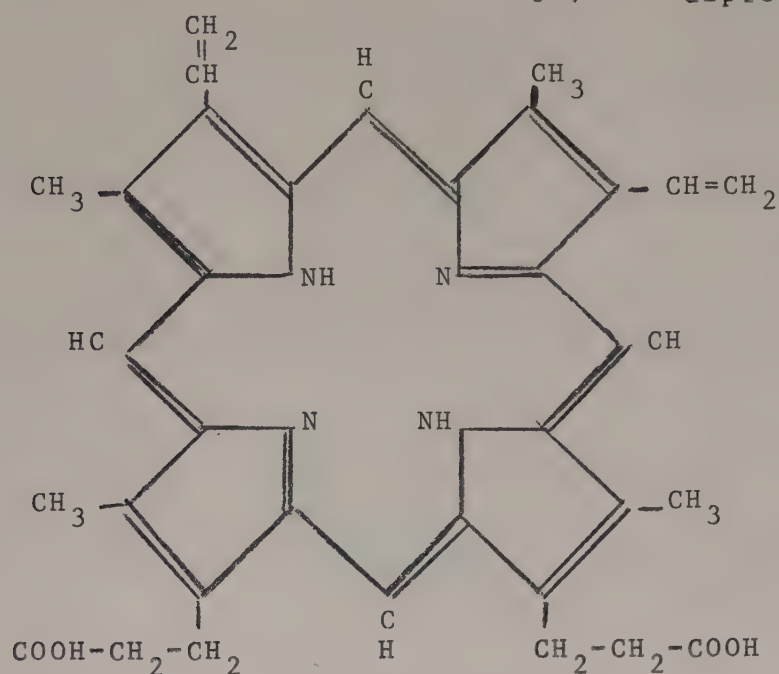
Acide 1-3-5-8 tétraméthyl

2-4-6-7 tétrapropionique

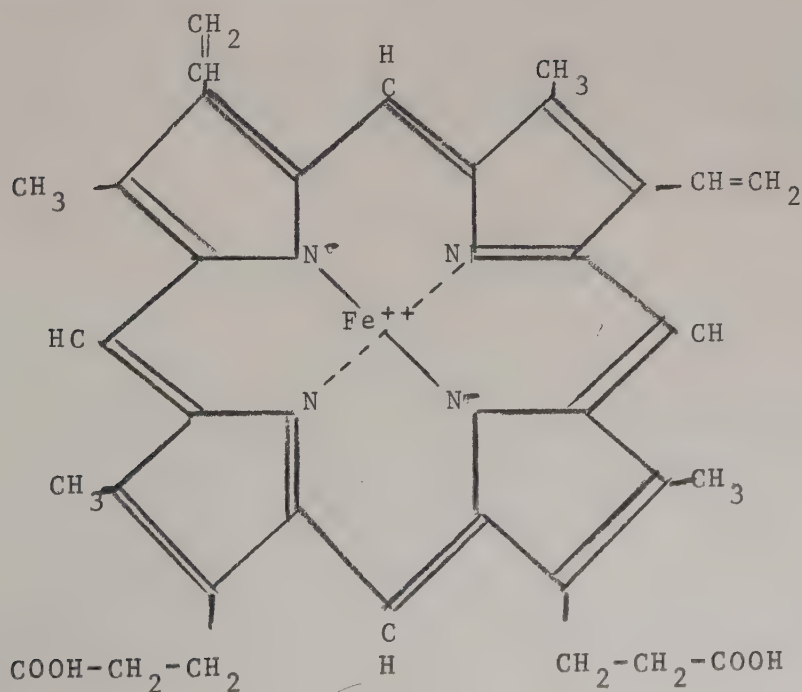


PROTOPORPHYRINE IX : $C_{34} H_{34} O_4 N_4$

Acide porphine 1-3-5-8 tétraméthyl
 2-4 divinyl
 6-7 dipropionique



HEME ou FERROPROTOPORPHYRINE



LES PRINCIPALES FORMES DE PORPHYRIES

Nous suivrons la classification la plus récente, c'est-à-dire celle de GADJOS, datant de 1963 :

A - Porphyries érythropoiétiques

- congénitale
- protoporphyririe érythropoiétique
- coproporphyririe érythropoiétique

B - Porphyries hépatiques

- porphyrie aiguë intermittente (P.A.I.)
- porphyrie variégata ou mixte
- porphyrie cutanée
 - type génétique
 - à prédisposition génétique (alcool)
 - acquise

A la fin de ce chapitre, nous résumerons dans un tableau les différences biologiques des diverses variétés de porphyries.

--

I - LES PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES =====

A - PORPHYRIE CONGENITALE DE GUNTHER

Elle a été décrite en 1911.

1 - Facteurs étiologiques :

La porphyrie congénitale est une affection exceptionnelle (une centaine de cas dans la littérature). Aucune ethnie n'est spécifiquement touchée. On pense qu'elle est liée à une anomalie génétique de transmission autosomique récessive. Les cas familiaux sont fréquents ainsi que les mariages consanguins dans l'ascendance des malades. On n'a jamais décelé d'anomalies chromosomiques.

2 - Description

L'affection est présente dès la naissance. Des cas intra-utérins ont été signalés. Elle est initialement latente dans la majorité des cas, se traduisant uniquement par une coloration rouge des urines et une porphyrinurie massive. Cette teinte reste souvent négligée par la famille. C'est la raison pour laquelle cette affection se démasque habituellement entre 3 et 5 ans par l'éruption cutanée.

Trois grands symptômes caractérisent la maladie de GUNTHER.

a) Les signes cutanés :

C'est l'éruption bulleuse à type de photosensibilisation, caractéristique par :

- son siège : elle frappe exclusivement les parties découvertes.

- son aspect : c'est celui d'une dermatose bulleuse. La bulle est précédée par un prurit, elle apparaît en 24 H., habituellement de la taille d'une lentille, à contenu clair parfois hémorragique.

- Son évolution : après 3 à 5 jours, la bulle se dessèche pour donner une croûte noirâtre qui dure en moyenne une semaine. Elle tombe ensuite en laissant une tache pigmentée ou une cicatrice indélébile, parfois une perte de substance. L'éruption procède souvent par poussées au cours desquelles surgissent des éléments en nombre variable. Les poussées sont plus ou moins espacées : on peut voir dans certains cas des lésions d'âges différents. Les traumatismes locaux favorisent souvent l'apparition des bulles. L'infection peut prolonger leur évolution. Cette dermatose est frappante par sa survenue lors des périodes ensoleillées et chaudes et sa disparition lors des saisons froides. Ce fait est surtout marqué dans les premières années de l'éruption. Mais au fur et à mesure des ans, ce rythme devient moins net : des bulles peuvent apparaître à la saison froide et la maladie devient progressivement chronique.

Des signes divers accompagnent presque toujours cette éruption bulleuse qui a la particularité d'avoir une nette tendance nécrotique et de pouvoir même entraîner des mutilations importantes :

- une pigmentation brune de la peau, siégeant sur les parties découvertes,
- une hypertrichose, traduite par une chevelure abondante, des sourcils épais, et un duvet du visage, des tempes, du dos. Il s'agit parfois d'un véritable hirsutisme.
- l'érythrodonatie (couleur rouge des dents) frappe la première dentition. C'est souvent une couleur gris-rosé. La lumière ultra-violette entraîne une fluorescence rouge des dents. La denture définitive ne comporte pas d'érythrodonatie mais les dents sont de coloration grisâtre et sont sujettes à des caries,
- l'atteinte oculaire survient souvent au bout de plusieurs années après le début de l'éruption cutanée. Le processus bulleux peut toucher les paupières, la conjonctive ou la cornée, avec le risque d'ulcération de celle-ci.

b) L'anémie :

Elle témoigne des caractères hématologiques de cette porphyrie. De survenue précoce, dans les premières années de la vie, son extériorisation est généralement plus tardive, dans l'enfance ou dans l'âge adulte. Il s'agit d'une anémie hémolytique modérée qui est normochrome, normocytaire et qui comprend une réticulocytose sanguine. La moëlle osseuse est le siège d'une hyperplasie érythroblastique importante. Cette anémie s'accompagne sur le

plan clinique d'une splénomégalie constante, au moins toujours présente anatomiquement. L'examen en lumière de WOOD, des éléments rouges révèle un signe très typique de cette porphyrie érythropoiétique : la fluorescence rouge de nombreux érythroblastes médullaires et parfois une proportion variable d'éléments rouges dans le sang périphérique. La lignée blanche est normale. On retrouve parfois une thrombocytémie. L'exploration isotopique de l'hématopoïèse constate l'existence d'une hémolyse dont le siège est périphérique, mais également intramédullaire. Cette constatation a fait émettre l'hypothèse d'une population érythrocytaire anormale à côté de la lignée normale. Le Fer sérique est souvent élevé. Dans le sang, on trouve, surtout dans les globules rouges, une élévation nette des uro et des coproporphyrines de type I.

Des faits négatifs de grande valeur complètent ces trois ordres de signes : il n'existe pas de signes digestifs abdominaux, neurologiques et psychiques.

c - Les signes urinaires :

L'urine est de teinte rouge, plus ou moins foncée dès l'émission, parfois presque noire. Cette coloration est due à la présence de porphyrines en quantité supérieure à ce que l'on peut constater dans les autres variétés de porphyries. L'élimination est presque constituée uniquement par de l'uroporphyrine de type I, très caractéristique de cette porphyrie et qui représente 90 à 95 % du total. On peut aussi y déceler de la coproporphyrine I et III. Les taux de l'acide delta aminolévulinique et du porphobilinogène sont normaux. Les selles contiennent de l'uro et de la coproporphyrine de type I.

3 - Evolution

Elle met en jeu le pronostic fonctionnel. L'éruption est chronique et persiste tant que vit le malade. Elle devient moins intense à la saison chaude mais reste présente même à la saison froide. Le caractère dystrophique et mutilant de cette porphyrie augmente avec le temps. Il est marqué par des cicatrices ou des formations chéloïdes, des placards d'alopécie, une sclérodermie avec sclérodactylie, des rétractions ligamentaires et tendineuses. Il existe des pertes de substance au niveau des doigts, des orteils et des oreilles. Sur le plan fonctionnel, ceci peut entraîner un préjudice sévère surtout au niveau de la face. Les lésions oculaires présentent aussi cette tendance dystrophique. Elles peuvent toucher la sclère, entraînant des zones d'atrophie en aires. La cécité par kératite ou infection grave de l'oeil est une éventualité possible. Le pronostic vital est parfois mis en jeu dans cette maladie. Il dépend de l'anémie

qui peut prendre une allure aiguë fébrile, rapidement mortelle. Les infections intercurrentes ont vu leur gravité s'estomper grâce aux traitements modernes.

4 - Diagnostic :

Le diagnostic de la porphyrie congénitale est celui de l'éruption cutanée qui pose le problème des dermatoses bulleuses. Il repose sur l'examen des urines et sur l'étude hématologique.

a - Diagnostic positif :

- Pendant les poussées :

Urines :

Les précurseurs sont à des taux normaux.

Les porphyrines sont très élevées :

coproporphyrines : plusieurs mg/24 H.

uroporphyrines : plusieurs dizaines de mg/24 H.
surtout l'isomère I.

Selles :

Uroporphyrines plus ou moins élevées.

Coproporphyrines et protoporphyrines très élevées.

GR. :

protoporphyrines libres élevées.

de nombreux GR contiennent des uroporphyrines.

Plasma :

Présence de coproporphyrines et de protoporphyrines.

Moëlle osseuse :

On trouve des uroporphyrines dans les GR et les érythroblastes ce qui provoque une fluorescence aux rayons ultra-violets.

- Pendant les rémissions :

L'excrétion des porphyrines est élevée.

b - Diagnostic différentiel :

On la distingue de la porphyrie cutanée tardive de l'enfant, mais ici, l'excrétion urinaire des uro et des coproporphyrines est très élevée et il existe une fluorescence médullaire.

5 - Anatomie pathologique :

Tous les tissus sont fluorescents, si la vie a présenté une certaine durée. En cas de vie brève, la fluorescence touche surtout la moëlle osseuse et les dents qui présentent une teinte brun-rouge, très spéciale à la porphyrie congénitale. Par ailleurs, la rate est hypertrophiée, avec des follicules hyperplasiques. Le foie présente seulement un accroissement des dépôts d'hémosidérine, et surtout, la fluorescence en lumière de WOOD est nulle ou minime à ce niveau.

La bulle de porphyrie congénitale se caractérise histologiquement par un décollement dermo-épidermique, avec une cavité désertique et un plancher dermique festonné. Il n'existe aucune réaction inflammatoire.

B - LA PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE

Cette porphyrie est de découverte récente. Elle a d'abord été décrite par KOSENOW en 1953, puis a été individualisée en 1961 par MAGNUS et RIMINGTON. Le nombre des observations recueillies depuis cette date amène à penser que sa rareté actuelle provient du fait qu'elle reste peu connue. La maladie paraît héréditaire et familiale, transmise selon le mode autosomique dominant.

I - Clinique :

Elle s'observe surtout pendant la seconde enfance et l'adolescence. Le symptôme majeur et presque exclusif est l'éruption cutanée de photosensibilisation. Il s'agit d'une urticaire. Celle-ci débute à la saison chaude. Elle apparaît en quelques heures sur les parties découvertes. Son caractère prurigineux est très marqué. Il est fréquent de remarquer l'apparition secondaire de lésions de grattage et d'eczématisation. Il n'apparaît jamais de bulles. La poussée va durer habituellement plusieurs jours ou semaines, et disparaître complètement. De nouvelles poussées, présentant le même caractère de photosensibilisation surviendront durant la même saison ou les années suivantes. Fait important, cette éruption ne présentera jamais de tendance dystrophique et mutilante. Il n'y a pas d'hypertrichose faciale. Le reste de l'examen est en règle négatif. Il n'y a pas d'atteinte de l'état général, pas de signe digestif, ni neuropsychique. Le développement corporel et intellectuel est normal.

2 - Signes hématologiques :

La NF est en règle normale, de même que la durée

de vie des GR et le métabolisme du Fer. Mais la microscopie en lumière de WOOD révèle la fluorescence rouge de nombreux érythroblastes et des GR au niveau de la moëlle, liée à l'hyperprotoporphyririe globulaire.

3 - Signes biochimiques :

Les urines sont de coloration normale. Le dosage et l'identification des porphyrines et de leurs précurseurs ne révèle pas d'anomalie. Le diagnostic repose sur l'étude des porphyrines sanguines et fécales. Le signe biochimique essentiel de la maladie est constitué par l'augmentation considérable de la protoporphyrine globulaire libre, de l'ordre de plusieurs milliers de microgrammes/100 cc de sang. L'analyse des fèces révèle une augmentation de la protoporphyrine et de la coproporphyrine, normalement présentes dans ces excréments. Il n'y a pas de porphyrines dans les urines.

4 - Diagnostic :

- Urines :
pas de porphyrine, pas de précurseur.
- Selles :
augmentation des protoporphyrines
(souvent supérieures à 1 mg/g de selles sèches)
- GR :
forte augmentation des protoporphyrines libres
(jusqu'à 2 mg/100 cc de purée globulaire)
Augmentation des coproporphyrines.
- Plasma :
on y trouve des copro et des protoporphyrines
alors qu'on ne les y trouve pas normalement.
- Moëlle osseuse :
fluorescence due à la protoporphyrine
(moindre que dans la maladie de GUNTHER).

5 - Pronostic :

Cette manifestation ne paraît pas spécialement grave. Son principal handicap réside dans les manifestations cutanées récidivantes. La photosensibilisation diminue avec l'âge. Mais une lithiase du cholédoque peut se constituer chez le sujet jeune et l'évolution vers la cirrhose est possible chez le sujet intéressé. C'est donc l'état hépatique qui conditionne le pronostic. Plusieurs études cliniques et expérimentales amènent à penser que le lieu d'hyperproduction de la protoporphyrine est double : érythropoïétique et hépatique.

C - COPROPORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE

Il existe peu d'observations publiées : la première date de 1964. Le seul symptôme clinique a consisté en une urticaire isolée, d'évolution transitoire, mais récidivante à la saison chaude. Le diagnostic a reposé sur le dosage de la coproporphyrine globulaire, qui a montré un taux très élevé de coproporphyrine III (plus de 100 fois le chiffre normal), alors que les teneurs urinaires et fécales en coproporphyrines étaient normales. Les GR contiennent aussi des protoporphyrines.

--

II - LES PORPHYRIES HEPATIQUES =====

A - LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE (P.A.I.)

Elle ne comporte pas de signes cutanés.

I - Facteurs étiologiques :

C'est une maladie rare, 0,004 ‰, et c'est la plus fréquente des porphyries, dont elle représente 50 % des cas. C'est une maladie de l'adulte. Les premières manifestations surviennent entre 20 et 30 ans. La femme est plus souvent atteinte que l'homme. Il est établi que la P.A.I. est une maladie héréditaire qui se transmet sur le mode dominant, non lié au sexe, en obéissant parfaitement aux lois de MENDEL. La tare est transmise par les sujets porteurs d'une forme patente ou latente. On entend par porphyrie, des formes encore asymptomatiques, mais présentant des anomalies urinaires qui témoignent de l'état porphyrique. Ces formes latentes sont susceptibles de présenter brusquement des poussées, sous l'effet de facteurs déclenchants. Ceux-ci peuvent être : l'ingestion d'alcool, un refroidissement, un traumatisme physique ou psychique, les épisodes de la vie génitale (particulièrement les grossesses), certaines substances thérapeutiques, une intervention chirurgicale. Nous reviendrons ultérieurement sur ces points qui nous paraissent fondamentaux.

2 - Description :

Il existe trois ordres de signes :

- syndrome abdominal.
- syndrome neurologique.
- syndrome psychique,

auxquels peuvent s'associer des signes variés, principalement d'ordre cardio-vasculaire.

Il existe souvent une phase prodromique, qui dure quelques jours à plusieurs semaines, marquée le plus souvent par des troubles du comportement, surtout de l'angoisse et de l'insomnie.

a - Le syndrome abdominal :

Les douleurs abdominales, souvent polymorphes, violentes et pénibles sont le signe le plus fréquent. Elles peuvent résider en n'importe quel point de l'aire abdominale, au niveau des lombes ou du pelvis, avec des irradiations de siège également varié.

Les vomissements sont pratiquement constants, Ils sont muqueux ou bilieux, d'abondance variable et peuvent entraîner un état de déshydratation.

La constipation est tenace mais peut être remplacée par de la diarrhée.

Cette symptomatologie éclatante s'oppose à l'absence de signe physique, ce qui fait évoquer d'emblée la porphyrie.

L'examen abdominal note l'absence de point douloureux. Les touchers pelviens ne montrent aucune anomalie. L'examen radiologique de l'abdomen, sans préparation, élimine un pneumo-péritoine ou une occlusion. Les cas non diagnostiqués et abusivement opérés dans la crainte de méconnaître une urgence abdominale chirurgicale, sont fréquents. En effet, les signes digestifs sont parfois marqués, avec parfois des images radiologiques trompeuses pseudo-occlusives. La possibilité d'une fièvre modérée et d'une hyperleucocytose peut également induire en erreur. La crise abdominale est de durée variable et peut également durer plusieurs semaines. Le plus souvent, elle se répète à intervalles plus ou moins rapprochés, durant lesquels le silence est total.

b - Le syndrome neurologique :

C'est lui qui règle le pronostic vital de la maladie. L'atteinte possible des formations nerveuses, qui tiennent sous leur dépendance les fonctions vitales respiratoires, constitue le danger majeur de la P.A.I.

L'expression neurologique de la P.A.I. est très polymorphe, mais le tableau le plus souvent réalisé est celui d'une neuropathie périphérique, qui évoque une poly-névrite ou une polyradiculonévrite, associant des troubles moteurs et sensitifs .

- Les troubles moteurs :

Il s'agit de paralysies dont les caractères généraux sont : la flaccidité, l'intensité variable de la parésie à l'abolition complète de la force musculaire, l'atteinte habituelle et prédominante des membres supérieurs, au niveau des muscles de l'extension, la bilatéralité et la symétrie grossière,

l'évolution sur le mode extensif. L'atteinte des membres supérieurs permet la meilleure analyse séméiologique des porphyries avec paralysies. Cette paralysie débute souvent aux membres supérieurs, soit d'un seul côté, soit de manière bilatérale. Une paralysie radiale parcellaire touchant l'extension du médius et de l'annulaire est très caractéristique de la porphyrie aiguë (si on a pu éliminer le saturnisme). Les petits muscles de la main ou les muscles proximaux peuvent être touchés.

Ces paralysies sont flasques avec diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux dans les territoires atteints. L'amyotrophie est habituelle, elle est précoce, souvent intense, entraînant une fonte musculaire impressionnante, et il existe des altérations électriques. Au niveau des membres inférieurs, les muscles les plus souvent touchés sont ceux de la loge antéro-externe des jambes, avec existence de steppage.

La porphyrie entraîne moins souvent des paralysies des nerfs crâniens. Toutes les paires peuvent être touchées mais il s'agit surtout des nerfs oculomoteurs, du grand hypoglosse et de la 7^e paire qui donne une paralysie faciale périphérique en général, discrète et fugace.

L'atteinte des fonctions respiratoires est la complication la plus redoutable. On distingue l'atteinte respiratoire due à des paralysies et celle qui représente la conséquence d'une atteinte des centres bulbaires, atteinte qui entraîne la mort par troubles cardio-respiratoires.

La topographie des troubles moteurs est variable selon les cas. Tous les intermédiaires se voient entre une atteinte localisée ou parcellaire et une atteinte étendue, réalisant le tableau d'une polynévrite diffuse à évolution extensive. La tendance extensive des paralysies est un caractère remarquable de la maladie; elle se fait rarement selon le mode ascendant de Landry. Elle progresse souvent des membres supérieurs vers les membres inférieurs, rarement dans le sens inverse. L'allure anarchique de l'extension des paralysies est particulière aux paralysies porphyriques. Elle se fait sur le mode radiculo-névritique multiple, désordonné, en touchant des territoires divers, éloignés les uns des autres, avec apparition de paralysies au niveau de certains d'entre eux, alors que d'autres voient régresser les troubles moteurs. Dans l'ensemble, les paralysies porphyriques sont frappantes par l'irrégularité d'envahissement et par leurs à-coups topographiques.

- Les troubles sensitifs :

Ils sont généralement antérieurs aux paralysies. Les troubles subjectifs sont constants : les crampes, les paresthésies sont la règle, mais des douleurs vraies sont possibles. Ces troubles sont possibles dans tous les territoires sensitifs, mais atteignent surtout les membres. Les troubles objectifs sont absents ou discrets : quand ils existent, il s'agit surtout d'une atteinte de la sensibilité superficielle, dont le siège paraît toujours superposable à celui des troubles moteurs.

Les atteintes sensorielles sont rares. Elles concernent alors souvent la vision et l'appareil cochléo-vestibulaire. Les troubles sphinctériens et les escarres se voient dans les formes graves quadriplégiques ou bulbaires. Il n'existe pas de signes pyramidaux dans les paralysies porphyriques.

- Plusieurs formes particulières sont possibles :

Convulsives : plus souvent généralisées que localisées. La PL montre un LCR normal, ou présentant une hyperalbuminorachie, ou une dissociation albumino-cytologique.

Forme associée au syndrome de SCHWARTZ-BARTTER.

c - Le syndrome psychique :

Il existe toujours mais n'est pas spécifique, et presque tous les syndromes psychiatriques ont été observés. On peut distinguer les manifestations névrotiques et les grandes manifestations psychotiques.

- Les manifestations névrotiques :

Les porphyriques présentent souvent une personnalité constitutionnelle faite d'hyper-émotivité, d'irascibilité, d'instabilité caractérielle, d'un état permanent d'asthénie et d'insomnie. Par ailleurs, au cours des poussées, on peut constater une anxiété constante, une angoisse extrême, insomnie, céphalée, des manifestations d'allure hystérique.

- Les troubles psychotiques :

Ils se voient surtout au cours des poussées et sont de tous ordres :

- troubles de la conscience : confusion mentale, stupeur.

- troubles de l'humeur : mélancolie avec tendance suicidaire, hallucinations visuelles ou acoustiques.

- troubles du contenu de la pensée : délires.
- troubles d'allure schizophrénique.

Les traits particuliers sont :

Le polymorphisme, d'où la nécessité de toujours évoquer une porphyrie et d'examiner les urines devant un syndrome psychiatrique mal structuré.

La variabilité des signes au cours d'un même accès chez un même malade.

La régression totale des symptômes après la poussée : le malade retrouve son fond mental antérieur.

d - Les signes associés :

- syndrome cardio-vasculaire :

Les signes les plus habituels sont la tachycardie à 130/mn environ et une hypertension modérée à 15/10. Des troubles vaso-moteurs multiples sont assez fréquents : oedèmes localisés, bouffées vasomotrices, crises de sudation, algies précordiales, syndrome de Raynaud. On peut trouver au fond de l'oeil des spasmes artériels. L'ECG, montre parfois des altérations transitoires du tracé, imputées à des spasmes coronariens : allongement de QT, ondes T symétriques ou pointues, inversées ou non. Les grands troubles cardiovasculaires, hypertension paroxystique ou collapsus tensionnel se voient dans les formes graves.

- signes cutanés :

Il n'existe jamais d'éruption bulleuse de photosensibilité dans cette variété de porphyrie, mais on trouve parfois une pigmentation discrète, de couleur café au lait plus ou moins clair au niveau de la face et du cou.

- altérations hépatiques :

Elles sont variées : ictère ou subictère, hépatomégalie, perturbations dissociées des épreuves fonctionnelles hépatiques, hypersidérémie.

- signes généraux :

On note souvent une fièvre modérée, aux alentours de 38°, lors des poussées. Elle s'accompagne d'une hyperleucocytose entre 10 et 15 000 leucocytes/mm³, liée à une polynucléose qui peut atteindre 75 %. L'amaigrissement est souvent intense. Il y a souvent anorexie.

- troubles endocriniens :

On signale : aménorrhée, syndromes basedowiens, diabète sucré, hypercorticisme infraclinique que révèlent les examens biologiques, syndrome de Schwartz-Bartter (qui se verrait uniquement dans les formes neurologiques et qui disparaîtrait avec la poussée).

- troubles rénaux :

On note souvent une oligurie au cours de l'accès aigu. Une hyperazotémie n'est pas rare, sans signe associé. Les auteurs l'attribuent soit à un hypercatabolisme protéique, soit à une cause rénale.

3 - Signes biochimiques :

L'étude des urines permet le diagnostic. Elles peuvent être foncées dès l'émission, mais il faut savoir qu'elles peuvent avoir un aspect normal et ne devenir rouges que secondairement sous l'action prolongée de la lumière solaire. Le signe biochimique fondamental qui signe la porphyrie aiguë est l'hyperélimination des précurseurs chromogènes incolores des porphyrines c'est à dire l'acide delta aminolévulinique et le porphobilinogène.

Les urines destinées aux dosages doivent être prélevées dans un récipient, contenant un alcalin, tel que le carbonate de sodium, entouré d'un papier noir et gardé à l'obscurité. Le dosage doit être fait le plus vite possible. L'absence de ces précautions entraîne la transformation du porphobilinogène en uroporphyrine. L'analyse décèle aussi la présence anormale, dans les urines, d'uroporphyrines I et III. Ces éliminations anormales sont nettes lors des poussées. Elles persistent souvent après l'accès, ce qui permet de faire le diagnostic de porphyrie aiguë lors des périodes de bonne santé apparente. Les anomalies urinaires permettent également de reconnaître les formes latentes, mais il existe des cas où les urines sont normales. L'épreuve au glycolle de RICHARDS et SCOTT peut alors permettre de mettre en évidence le trouble inapparent. Elle repose sur la constatation suivante : l'ingestion de glycolle, acide aminé indispensable à la synthèse des porphyrines, provoque une augmentation de l'excrétion des précurseurs, uniquement chez les porphyriques et jamais chez le sujet normal. Cette épreuve est anodine et sans danger.

4 - Diagnostic de la P.A.I.

A - Différentiel :

Le diagnostic est aisé si on évoque systématiquement

quement cette affection devant tout syndrome abdominal, neurologique ou psychique.

I - Cliniquement :

a - les manifestations abdominales :

Très trompeuses, elles sont souvent rapportées à une autre origine abdominale ou lombaire. On ne compte plus les formes étiquetées : colite, gastrite, coliques néphrétiques ou hépatiques. Les formes digestives posent surtout le problème des urgences abdominales chirurgicales : occlusion, péritonite, pancréatite aiguë, appendicite, cholécystite aiguë.

Mais les arguments de présomption sont :

- la notion de cas familiaux.
- l'existence de poussées antérieures abdominales, éventuellement accompagnées de signes neurologiques ou psychiques dont la cause est restée incertaine.
- la survenue d'urines noires dans les antécédents est un excellent signe, bien qu'inconstant.
- l'action déclenchante ou aggravante des symptômes par un médicament, principalement barbiturique.
- le contraste entre les signes fonctionnels intenses et une symptomatologie abdominale objective plus discrète.
- l'association constante à des signes psychiques qui ne sont pas toujours explicables par l'intensité des douleurs : agitation, angoisse, insomnie.
- des urines noires dès l'émission ou après un certain temps de vieillissement.

L'intérêt de ces symptômes, si on les retrouve, est d'inciter à demander la réaction du porphobilinogène de WATSON et SCHWARTZ, dont la positivité affirme la P.A.I. Cette réaction est de technique facile, réalisable au lit du malade et sa sensibilité est grande. Elle met en évidence des quantités anormales de porphobilinogène, les urines contenant des quantités normales de ce produit, donnant une réaction négative.

b - les manifestations nerveuses :

On pense plus souvent à la P.A.I., surtout quand celles-ci ont été précédées par des signes digestifs. Mais il arrive qu'on les confonde parfois avec des polynévrites; le syndrome de Guillain-Barré, la P.A.A., des multinévrites de diverses origines.

c - Les manifestations psychiques :

Il faut se méfier de la porphyrie à forme psychique qui emprunte souvent le masque de l'hystérie.

2 - Biologiquement :

a - la porphyrie variegata :

Il s'y associe des signes cutanés. Du point de vue biologique : il existe une élimination très élevée de coproporphyrines et de protoporphyrines dans les selles.

b - le saturnisme :

Dans les urines : le porphobilinogène est en quantité normale et on trouve une forte élévation du taux d'acide amino-lévulinique. Dans les GR : les protoporphyrines libres sont en excès.

B - Positif :

I - Forme aiguë :

a - dans les urines, on trouve :

- un porphobilinogène très élevé
- l'acide delta aminolévulinique en très grande quantité.
- des uroporphyrines, surtout du type III.

b - dans les selles, on découvre des uroporphyrines et de petites quantités de coproporphyrines et de protoporphyrines.

2 - Pendant les rémissions :

On retrouve toujours les précurseurs en grande quantité dans les urines; l'uroporphyrine y est parfois absente. Dans les selles, les Porphyrines sont en quantité normale.

3 - Les formes latentes :

a - dans les urines :

- il n'y a pas d'uroporphyrine
- les porphyrines sont élevées modérément.

b - dans les selles :

on retrouve parfois des coproporphyrines et des protoporphyrines.

c - on peut utiliser parfois le test de charge en glycocolle

qui permet de retrouver une élévation du taux des précurseurs dans les urines.

5 - Evolution et pronostic :

a - Evolution de la poussée aiguë :

Tous les intermédiaires se voient entre les formes suraiguës, rapidement mortelles et les formes prolongées qui durent plusieurs mois. La guérison d'une poussée se fait sans séquelle généralement, sauf parfois après les formes neurologiques.

b - évolution générale de la porphyrie aiguë :

C'est une maladie qui se manifeste par des poussées de fréquence et de gravité variable. Les accès à forme abdominale sont les plus fréquents. Il est plus rare de voir survenir un syndrome neurologique. Les fonctions respiratoires peuvent être atteintes d'emblée et de manière imprévisible. Bien que le pronostic des formes respiratoires de la porphyrie se soit amélioré, celles-ci restent encore un facteur de létalité. Il semble que le pronostic lointain soit sévère, à plus ou moins longue échéance.

6 - Anatomie pathologique :

Les lésions constatées ne présentent aucun trait réellement spécifique. Elles possèdent néanmoins un caractère de fréquence qui ne permet pas de douter de leur réalité dans la porphyrie aiguë.

a - les lésions neurologiques :

l'altération la plus fréquente intéresse le nerf périphérique, plus peut-être les gaines myéliniques que le cylindraxe, mais ce dernier est sûrement lésé. La 2ème lésion la plus souvent observée intéresse les neurones des cornes antérieures de la moëlle. Il s'agit d'une ballonnisation du corps cellulaire avec caryolyse centrale et latéralisation du noyau. Cette lésion serait pour certains auteurs, réactionnelle à l'atteinte du système nerveux périphérique; d'autres la considèrent comme d'origine toxique ou métabolique.

On a signalé dans le cortex, les noyaux gris centraux, le cervelet, sans aucune systématisation, des lésions neuronales non spécifiques, se présentant comme une cytolysse d'intensité variable. Il existe aussi des lésions vasculaires, des démyélinisations dans la substance blanche de l'encéphale, et des dépôts pigmentaires à type d'hémosidérine, le plus souvent, car l'existence de porphyrines anormales en quantité importante dans le système nerveux central, n'a jamais été démontrée. Certains auteurs ont constaté des altérations cellulaires au niveau des ganglions coeliaques et une démyélinisation des nerfs autonomes. Enfin, les racines et les ganglions postérieurs présentent, à un degré moindre, cette même démyélinisation. La démyélinisation de la matière blanche paraît donc être la lésion neurologique essentielle de la porphyrie aiguë.

b - le foie :

On trouve une fluorescence rouge au niveau du foie, en irradiant celui-ci par la lumière de WOOD. On trouve de nombreuses lésions : cytolysse des cellules hépatiques, dégénérescence graisseuse, surtout une surcharge pigmentaire, due en partie à de l'hémosidérine, mais jamais à des porphyrines. On a constaté aussi des atteintes vasculaires artériolaires et capillaires, au niveau de divers viscères.

B - LA COPROPORPHYRIE HEREDITAIRE IDIOPATHIQUE :

Elle est exceptionnelle et a été retrouvée en Grande-Bretagne et aux U.S.A. Elle est caractérisée par :

- son caractère familial avec transmission apparemment directe.
- généralement son absence de symptomatologie clinique : mais on signale parfois des signes abdominaux et neurologiques identiques à ceux de la porphyrie aiguë, et parfois même, il existe des signes cutanés,
- et surtout, l'élimination dans les urines et les selles, de coproporphyrines III en grande quantité.
- on ignore encore le pronostic lointain de cette maladie ainsi que son traitement.

I - Pathogénie :

L'activité excessive de l'acide delta aminolévulinique synthétase augmenterait la production de coproporphyrinogène et une lésion biochimique de la membrane des mitochondries empêcherait la transformation en protoporphyrinogène. La photosensibilisation serait due à l'accumulation cutanée de coproporphyrines.

2 - Diagnostic :

a - Positif :

- dans les urines : très forte augmentation des coproporphyrines III avec parfois élévation des précurseurs,

- dans les selles : il y a une élévation du taux des coproporphyrines.

b - Différentiel :

- dans la P.A.I. et la P.V. : l'analyse des selles et des urines permet la différenciation,

- saturnisme : si le taux d'A.A.L. urinaire est élevé, les selles sont normales; et il y a une augmentation des protoporphyrines dans les globules rouges.

C - ETUDE DE LA PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE DE L'ADULTE :

Le terme de porphyrie cutanée tarda, introduit par WALDENSTROM, reste l'appellation la plus employée pour désigner les porphyries apparaissant à l'âge adulte et se traduisant par une symptomatologie cutanée exclusive ou dominante. Ce terme crée une certaine confusion car les porphyries cutanées de l'adulte comprennent plusieurs types dont les rapports entre eux sont discutés.

On a isolé une porphyrie à manifestation strictement cutanée, et caractérisée par une très forte uroporphyrinurie : c'est la porphyrie bulleuse et érosive de BORDA, ou porphyrie cutanée de l'adulte de BOLGERT, désignée souvent par le terme de porphyrie cutanée tardive,

Par ailleurs, il existe des porphyries dont le tableau s'enrichit de signes abdominaux ou neuro-psychiques, plus ou moins comparables à ceux de la P.A.I. : ce sont les porphyries mixtes ou variegata.

Nous étudierons plus particulièrement la porphyrie cutanée tardive dite acquise (de BOLGERT) qui est la plus fréquente en France. Sa description est faite dans la thèse de Lépine (1955) et de façon très complète par PERROT (Lyon 1968).

On peut distinguer schématiquement :

- porphyrie cutanée de type génétique.
- porphyrie cutanée à prédisposition génétique (mais révélée par des drogues, des médicaments, de l'alcool,...).
- porphyries cutanées acquises (hexachlorobenzène).

I - Fréquence :

C'est une affection relativement fréquente, survenant plus souvent chez l'adulte entre 40 et 60 ans, mais pouvant apparaître chez l'enfant. Sa fréquence est plus grande chez les Bantous d'Afrique du Sud et en Turquie.

2 - Terrain :

Il semble exister, chez les sujets atteints, une prédisposition génétique latente que RIMINGTON attribuerait à une perturbation enzymatique que révéleraient des facteurs déclenchants. Nous reviendrons sur ce point.

3 - Diagnostic positif :

a - Tableau clinique classique :

- Syndrome dermatologique :

Les bulles :

Elles ne manquent jamais à un moment de l'évolution. Elles siègent électivement sur le dos des mains et des doigts, en particulier en regard des articulations qui sont presque toujours atteintes en premier lieu, sur le visage (front, tempes, oreilles) et sur la nuque. En général, peu nombreuses, elles sont de taille moyenne, inférieures à 20 mm de diamètre, hémisphériques ou ovales, tendues, à contenu clair ou séro-hématique.

Ces bulles, souvent précédées de sensation de cuisson ou de prurit, apparaissent par poussées, (soleil) ou d'une façon sporadique, sur peau saine. Elles sont parfois entourées d'un fin liseré érythémateux. Puis,

en deux ou trois jours, la bulle se rompt ou se dessèche sur place. On voit ainsi plus de séquelles de bulles que de bulles intactes. Elles laissent de simples macules pigmentées ou des petites cicatrices atrophiques. L'aspect le plus fréquent est alors celui d'un mélange d'érosions, de croûtes brunâtres, de macules pigmentées et de cicatrices, parsemant le dos des mains. La forme régulièrement arrondie de ces éléments évoque immédiatement leur origine bulleuse, et la localisation doit faire suspecter une porphyrie.

Il arrive que les bulles soient volumineuses, pouvant s'infecter et donner des ulcérations, des éléments scléro-atrophiques, des cicatrices rétractiles.

Les muqueuses sont toujours indemnes. On note parfois une hyperhémie conjonctivale mais il n'existe jamais d'érythrodontie.

Les seuls cas de porphyries cutanées sans bulles sont celles qui apparaissent chez les sujets de race noire (observations de ZELIGMAN 1963).

La fragilité cutanée :

C'est le deuxième signe constant de cette porphyrie. Elle détermine des excoriations qui apparaissent après des traumatismes insignifiants. Ces ulcérations sont superficielles, arrondies, allongées ou irrégulières, siégeant surtout aux mains mais pouvant se voir ailleurs (avant-bras, région pré-thoracique, pieds). Elles peuvent succéder à des microbulles mais peuvent aussi les précéder. Un signe de Nikolsky a été très rarement constaté. Ces érosions traumatiques se cicatrisent très vite, laissant persister des macules atrophiques blanches ou pigmentées qui, par leur nombre, peuvent réaliser un aspect moucheté du dos des mains.

Les altérations des ongles sont exceptionnelles.

Les microkystes :

On les met presque toujours en évidence au niveau des mains. On peut aussi en observer sur le visage, sur les oreilles, sur la nuque. Ces petits grains blanc opaque, peuvent s'éliminer spontanément. Ces kystes, très rarement de grand volume représenteraient des kystes sudoripares rétentionnels (grains de milium).

L'hypertrichose temporomalaire :

Il s'agirait d'un signe inconstant. On peut voir des touffes de longs poils noirs situés sur les pommettes et la zone latéro-orbitaire, pouvant apparai-

tre rapidement lors d'une poussée et pouvant disparaître pendant les périodes de latence. On a signalé aussi un brunissement des cheveux.

Les dyschromies :

On trouve souvent au niveau des régions temporales et péri-orbitaires des zones pigmentées grises ou brunes. Cette pigmentation est parfois irrégulière et se trouve parfois associée à des taches achromiques, réalisant un aspect pseudo-poikilodermique ou vitiligoïde. Parfois la pigmentation est diffuse simulant le hâle solaire, avec parfois des reflets violacés ou vineux. BRUNSTING a signalé un aspect vermillon du visage et du cou avec des conjonctives injectées.

Les aspects sclérodermiformes :

Ils sont fréquents, surtout après plusieurs années d'évolution de la maladie. Il s'agit généralement de lésions circonscrites situées électivement aux faces latérales du cou, à la nuque, aux épaules, aux tempes, au cuir chevelu avec parfois une alopecie.

Ce sont ces placards parfois rose-violacé au début, qui prennent une teinte ivoire, ou brune, ou bigarrée. JABLONSKA insiste sur l'aspect bariolé "en mosaïque". Certains de ces placards ont une consistance normale, d'autres ont une consistance infiltrée, oedémateuse, dure, scléreuse ou au contraire, atrophique. A leur surface on peut trouver des petites érosions, des ulcérations ou des petites élevures "pseudo-lichéniennes".

On interprète ces plaques sclérodermiques de la façon suivante :

- d'une part : comme séquelles scléro-atrophiques de poussées bulleuses et d'ulcérations traumatiques.
- d'autre part, des plaques d'emblée sclérodermiques qui témoignent d'une atteinte directe du tissu conjonctif par la maladie porphyrique.

On a pu voir des lésions sclérodermiques précéder d'un an les autres manifestations de la porphyrie cutanée (DEGOS).

Des lyses osseuses avec atteinte des phalanges ont été vues dans la porphyrie toxique de Turquie.

Les atteintes du tissu élastique et du tissu conjonctif :

Elles expliquent la teinte cireuse du visage et du cou. BORDA a regroupé ces aspects de sclérodermie, d'atrophie, d'élastose sous le nom de connectivoses porphyriques.

- Symptomatologie générale :

La coloration anormale des urines :

Les urines sont rouge-orangé, rouge foncé (ressemblant à du vin de Bourgogne) ou brunes. Souvent les urines apparaissent normales, parfois hautes en couleur, mais la teinte rosée caractéristique se perçoit en regardant obliquement de bas en haut le disque de surface de l'urine versée dans un verre.

La coloration anormale peut n'apparaître qu'après un délai d'exposition à l'air. Elle peut varier d'intensité selon l'heure de la journée : elle s'accroît pendant les poussées et disparaît souvent pendant les périodes de rémission. Parfois la coloration des urines existe plusieurs années avant l'apparition des signes cutanés.

L'hépatomégalie :

Fréquente, elle s'accompagne souvent de splénomégalie mais très rarement d'ictère. Si les anomalies fonctionnelles sont très discrètes, il existe par contre des lésions patentes anatomiques.

Ces faits sont des arguments majeurs pour placer cette porphyrie dans le cadre des porphyries hépatiques. Il se surajoute souvent une sidérose du foie.

Des troubles digestifs :

Ils sont fréquents. Le malade présente souvent un foie altéré par l'alcool, les substances hépatotoxiques ou la porphyrie elle-même.

Absence de signes abdominaux et neuropsychiques :

Ceci dans la porphyrie cutanée de l'adulte de BOLGERT, alors que leur association au syndrome dermatologique caractérise les formes mixtes.

Il existerait des angiopathies porphyriques.

La P.C.T. peut être associée à d'autres affections. Nous reverrons ces cas dans les formes cliniques.

- Examens biologiques :

Porphyrines :

a- Les porphyrines urinaires :

C'est l'examen des urines qui permet le diagnos-

tic de l'affection. La simple inspection permet d'évoquer la maladie. L'étude biochimique se fait sur des urines recueillies pendant 24 H, à l'abri de la lumière.

- le signe essentiel biologique de la P.C.T. est la découverte d'UROPORPHYRINES de type I et III. Le dosage se fait par spectrophotométrie. En lumière de WOOD on constate une fluorescence jaune orangée. Le taux d'uroporphyrines est variable, 20 à 300 mg/24 H.

L'identification des isomères donne des résultats divergents :

Pour BOLGERT : il existe un mélange d'uroporphyrines en proportion variable du type I et du type III.

Pour GADJOS : l'uroporphyrine du type III prédomine.

Pour CHU : l'uroporphyrine du type I prédomine.

- les coproporphyrines urinaires sont normales ou augmentées modérément (elles sont aussi augmentées dans certaines affections hépatiques, hématologiques ou toxiques).

- les porphyrines heptacarboxyliques, par rapport aux uroporphyrines, sont beaucoup plus élevées dans les porphyries cutanées que dans les porphyries aiguës d'après SWEENEY (1963) et CHU (1967).

- le porphobilinogène n'est pas éliminé en excès (alors qu'il est présent dans les poussées de porphyrie variégata).

- l'acide aminolévulinique n'est pas éliminé en excès non plus.

b- Les porphyrines fécales :

Elles sont en règle normales ou même abaissées pendant les poussées. Il faut savoir toutefois, qu'une augmentation des protoporphyrines est un argument en faveur de la nature génétique de l'affection (PV et PCT de Waldenström).

Par contre, dans les formes considérées comme acquises (porphyrie de l'hexachlorobenzène) l'élimination fécale porte surtout sur les uro et coproporphyrines.

c- Les porphyrines érythrocytaires :

Elles ne sont pas augmentées (contrairement aux porphyries érythropoïétiques) sauf au cours des traitements par les chélateurs et par les saignées.

d- Dans la peau :

des uroporphyrines en excès sont présentes. Sous l'action des rayons lumineux, elles diminuent en même temps qu'augmentent les porphyrines urinaires et fécales. Cette constatation semble indiquer une transformation des porphyrines cutanées en d'autres corps photosensibilisants, agissant sur les cellules malpighiennes, quand elles sont activées par les rayons lumineux.

Hypersidérémie :

C'est le deuxième élément biologique, bien qu'inconstant. Ce dosage doit être systématique : BOGERT et LEPINE constatent des chiffres élevés de l'ordre de 170 à 320 χ /100 cc de sang.

En Afrique du Sud, une sidérémie de plus de 300 χ /% a été observée chez 99 % des Bantous atteints de P.C.T.

On peut compléter ce bilan par le coefficient de saturation de la sidérophiline, la sidérurie provoquée par la desférioxamine, la recherche du fer dans le tissu hépatique par ponction-biopsie du foie (réaction de PERLS).

Les troubles se rapprochent de ceux de l'hémosi-dérose et des sidéroses des cirrhotiques. Ils seraient dus à une augmentation de l'absorption intestinale du fer, résultant du dysfonctionnement hépatique et peut-être pancréatique. On a également incriminé la richesse en fer de certains vins (Sud Afrique).

Troubles du métabolisme glucidique :

Ils sont observés dans 25 % des cas et surtout dans le sexe masculin. Ce sont surtout les tests sensibles qui sont perturbés (hyperglycémie provoquée). Les troubles glucidiques apparaissent dès les premières manifestations cutanées ou le plus souvent plusieurs années après le début de l'affection : ce qui fait plutôt penser qu'il s'agit en fait d'une conséquence de la porphyrie. Ce diabète secondaire serait lié aux perturbations métaboliques de la porphyrie, mais on discute le rôle d'une sidérose pancréatique comme dans l'hémochromatose.

Signes hématologiques :

Les taux de globules rouges et de l'hémoglobine sont normaux ou supérieurs à la normale, alors que la valeur globulaire est souvent supérieure à 1. Parfois,

existe une inversion de la formule blanche. La moëlle osseuse est riche.

- Anatomie pathologique :

La peau :

a- au microscope :

BOLGERT (1953) a bien précisé la spécificité de l'aspect morphologique de la bulle :

Il s'agit d'une bulle sous-épidermique, dont le plancher est festonné, hérissé de nombreuses petites villosités filiformes ou digitiformes fournies par les papilles dermiques, sans réaction inflammatoire dermique. Le plafond est formé de l'épiderme entier dont la couche cornée est hyperkératosique, alors que le corps muqueux est aminci, mais sans altération des cellules malpighiennes, ni acantholyse, ni nécrose. Les ponts d'union des cellules malpighiennes apparaissent normaux au microscope électronique (PEARSON et MALKINSON 1965). Leur cytoplasme contient des gouttelettes lipidiques. Le plancher a une structure caractéristique : son profil, déchiqueté, se hérisse de villosités qui ne sont que les papilles dermiques aux capillaires turgescents et augmentés en nombre.

On est frappé par l'absence de tout infiltrat cellulaire dans le derme superficiel. La lumière de la bulle est désertique ou très pauvre en cellules et ne contient que très peu de sérosité.

Le décollement bulleux se ferait, pour STEWART (1950) à la surface de la jonction dermo-épidermique et, pour PEARSON (1963) au-dessous de celle-ci, au sein de la partie supérieure des papilles dermiques.

On insiste sur les lésions de la jonction dermo-épidermique. L'union entre les radicelles des cellules épidermiques basales avec les fines fibres élastiques verticales est rompue. Les fibres élastiques ont perdu leur colorabilité et le collagène du derme superficiel est oedématié.

b- pathogénie :

La bulle serait due à une diminution de l'adhérence dermo-épidermique par une altération réversible de l'élastine, pour laquelle une sensibilité à la lumière solaire ne serait pas seule responsable, comme le prouve le faux signe de Nikolsky aux endroits découverts. (travaux de KLOSTERMANN et RITZENFELD, Gottingen 1963).

CORMANE, SZABO, TIO TIONG HOO en 1971, en faisant des études en immuno-fluorescence, suggèrent que les composants du complément jouent un rôle dans les modifications chimiques de la peau exposée à la lumière, chez les malades atteints de P.C.T. héréditaire et symptomatique.

c- on insiste aujourd'hui :

- sur les altérations du collagène dermique et des fibres élastiques, répondant aux aspects sclérodermiques du tableau clinique (connectivoses porphyriques de BORDA).

- sur une possibilité d'infiltration hyaline autour des capillaires du derme superficiel, analogue à celle de la protoporphyririe érythropoïétique et suggérant ainsi un rapprochement avec la maladie d'URBACH-WIETHE.

- les altérations du conjonctif peuvent expliquer l'aspect reproduisant celui d'un lichen scléro-atrophique, (S. JABLONSKA).

- dans certaines formes sclérodermiques on a pu trouver des zones PAS positif, péricapillaires (PERROTHIVOLET 1968).

Le foie :

Les altérations hépatiques varient depuis la stéatose avec de modestes modifications régressives cellulaires, avec toutefois de gros infiltrats péri-portaux et inter-lobaires et d'abondantes proliférations conjonctives, jusqu'au tableau de véritable cirrhose portale avec augmentation du pigment ferrique, mais sans jamais rejoindre le tableau typique de l'hémochromatose,

Les travaux de PICARDI, en 1972, ont confirmé le caractère bénin de l'atteinte hépatique. La tendance cirrhogène de l'affection serait en relation directe avec la présence initialement intracellulaire et plus tard intercellulaire des pigments porphyriques. Il est probable que la formation des dépôts en plaques provoque une lésion précoce, puis la mort de l'hépatocyte. L'hépatosidérose sévère, observée en microscopie électronique a déjà été mise en évidence par JEAN et ses collaborateurs. Elle est courante dans d'autres atteintes chroniques du foie. La disparition presque complète de l'hépatosidérose après traitement est à mettre sur le compte de l'action chélatrice de la desferrioxamine. Il est également fréquent de constater, dans de nombreuses affections hépatiques, un pourcentage élevé de mitochondries présentant cette dégénérescence au niveau de leurs crêtes. Il est probable, toutefois, qu'il existe

une relation entre l'ultrastructure et l'acide δ amino-lévuulinique-synthétase (enzyme mitochondrial).

En conclusion, la constatation au microscope électronique de petites granulations, que l'on distingue aisément de la ferritine ou des particules de glycogène ou bien des ribosomes, suggère que ce pigment puisse être de nature porphyrique. Mais cela ne peut être vérifié que par un examen auto-histo-radiographique.

L'élément nouveau, c'est une diminution de l'activité glycuronyl-transférase, qui est la même que celle qui est observée dans les atteintes chroniques du foie.

b - Formes atypiques de la porphyrie cutanée tardive :

Les signes classiques de la porphyrie cutanée tardive sont aujourd'hui bien connus. L'analyse de tous les symptômes offre deux sortes d'intérêt ;

1- La possibilité de reconnaître la maladie en présence d'un signe fréquent ou peu connu, surtout si ce signe est isolé. Le dépistage précoce de la P.C.T. est important du point de vue pronostique.

2- La mise en question, à propos de chaque nouveau symptôme, de l'histo-pathogénie et de la physio-pathogénie de cette affection dont les bases biochimiques sont solides et cela à la suite de très importants travaux de A. GADJOS et M. GADJOS-TOROK.

- Les formes sclérodermiques :

Ces formes ont déjà été signalées par de nombreux auteurs.

Les lésions clérodermiques :

Les lésions sclérodermiques ne succèdent pas à des lésions bulleuses et siègent sur n'importe quelle partie du corps. Elles prédominent généralement sur les faces latérales du cou, la nuque, les régions pré-sternale et sus-claviculaires.

Elles peuvent atteindre le front, les tempes, les régions malaires, effaçant la mimique. Elles débordent parfois sur le cuir chevelu. Elles descendent parfois sur le tronc, mais ne dépassent généralement pas la ceinture.

Cette localisation presque exclusive de la sclé-

rodermie au-dessus de la ceinture semble un caractère très important pour le diagnostic,

Toutefois H. PERROT a signalé des localisations plus basses, pelviennes et même poplitées.

Diagnostic différentiel entre sclérodermie et P.C.T. :

H. PERROT insiste sur la relative fréquence de l'association à une sclérodactylie, association qui renforce la ressemblance, association qui était fréquente dans les porphyries toxiques à l'hexachlorobenzène en Turquie.

H. PERROT a signalé la possibilité d'une calcinose dermique : signe majeur de la sclérodermie dans sa forme de syndrome de Thibierge et Wiessenbach,

Dans certains cas, les troubles trophiques allaient jusqu'à mutilation des doigts et des oreilles,

A remarquer que la sclérodactylie de la sclérodermie suit toujours de longs épisodes vaso-moteurs à type de syndrome de Raynaud et s'accompagne généralement de télangiectasies du visage. La sclérodactylie de la P.C.T. semble s'installer en dehors de tout phénomène vaso-moteur préalable.

Ainsi, des signes identiques sont déclenchés ou aggravés sur des terrains différents, par des conditions différentes ambiantes physiques :

- par le froid dans la sclérodermie.
- par la lumière solaire dans la P.C.T.

Cette constatation impose l'idée de mécanismes physiopathogéniques locaux complètement différents. Ceci expliquerait les différentes variétés observées dans différentes régions.

A remarquer que dans aucune observation d'états sclérodermiformes de la P.C.T., états simulant de très près la sclérodermie, n'a été noté de signe d'atteinte viscérale : en particulier pas d'atteinte oesophagienne, ni respiratoire.

- Les formes avec hypertrichose : symptôme initial et dominant :

L'hypertrichose, peut être isolée pendant un certain temps. Elle serait due à l'action in situ des porphyrines sur les poils, action dont le mécanisme est encore mystérieux. Ceci est à rapprocher des hirsutismes cutanés observés chez des enfants lors de l'épidémie turque de porphyrie, provoquée par l'hexachlorobenzène.

- Les formes avec élastose cutanée.

- Les formes avec atteintes unguéales :

- bulles sous-unguéales séro-hématiques,
- une Koïlonychie,
- modifications de la coloration des ongles (SCHUPPLI),
- cannelures longitudinales brun-violacé acquises (PERROT),
- disparition possible de la lunule (PERROT).

- Les formes avec troubles de la pigmentation :

Ils sont très fréquents et peuvent même constituer le premier signe cutané. On a observé des mélanodermies généralisées (BOLGERT, BRUNSTING). Il peut s'agir au contraire de plages de vitiligo (VILANOVA),

- Les formes avec atteinte oculaire :

Toutes les structures de l'oeil peuvent être lésées : altération des paupières, des cils (grèles), de la conjonctive, de la cornée (érosions, ulcérations, infections) de la sclère (scléromalacie "perforens" décrite par VAN DER HOEVE),

TOPEL (Munich 1965) rappelle les principales lésions du fond de l'oeil :

- taches annulaires pigmentées ou dépigmentées de la région maculaire, fluorescentes aux rayons ultra-violets,
- oedème papillaire,
- hémorragies.

- Les formes avec lymphangectasies papuleuses centro-faciales : forme de Pinol Aguade et Mascaro.

Rares lésions, de un à quelques mm de diamètre, sessiles ou pédiculées, plus ou moins saillantes, de la couleur de la peau ou roses ou jaunâtres, lisses ou squameuses, élastiques au toucher, siègent électivement dans la région centro-faciale et surtout aux plis naso-géniens et dans la région naso-labiale, près du nez, de même que dans la région péri-buccale, sur la peau du menton et des lèvres. Il semble que ces lymphangiectasies faciales soient dues à des troubles du retour lymphatique, occasionnés par la sclérose du tissu conjonctif dermique,

- Les associations morbides :

La maladie de Dupuytren :

Cette association a été signalée par BOLGERT et par BORDA. Il est possible qu'on puisse l'attribuer à une coïncidence ou à une atteinte des aponévroses, proches des atteintes sclérodermiques de la P.C.T.

Les maladies de l'appareil digestif :

La P.C.T. a été décrite :

- dans les suites immédiates de cholécystectomies ; rôle de l'anesthésie ?
- dans les suites lointaines de cholécystectomies ; rôle de l'ablation de la vésicule ?
- en même temps qu'une cholécystite aiguë infectieuse.
- dans les suites lointaines d'une gastrectomie (SIGUIER).

Les maladies auto-immunitaires :

Ces associations sont particulièrement importantes :

- a- Associations à une anémie hémolytique par auto-anticorps (GADJOS et BOUSSER) : ceci pose le problème d'une éventuelle anoxie tissulaire, cutanée et hépatique.
- b- Association à un lupus érythémateux :
24 cas de porphyries associées à un lupus ont été décrits jusqu'en Décembre 1973.

Ils imposent plusieurs commentaires :

- on retrouve les mêmes facteurs déclenchants.
- du point de vue thérapeutique :
l'association des deux affections pose des difficultés thérapeutiques. On devra en particulier, éliminer toutes les substances susceptibles d'aggraver ces affections, et on pourra utiliser la corticothérapie.
- du point de vue pathogénie :
est-ce l'association fortuite de deux tares génétiques, l'une transmettant une maladie auto-immunitaire et l'autre une maladie métabolique (ces deux maladies, très différentes ont un point commun : leur sensibilité à la lumière).
Le lupus est-il responsable de lésions viscérales (hépatiques ou hémopoïétiques), elles-mêmes causes de P.C.T. : les auteurs semblent penser actuellement que la P.C.T. n'est pas secondaire au lupus.

- la P.C.T. ne pourrait-elle pas être de nature toxique, par exemple, provoquée par des anti-paludéens de synthèse administrés aux malades atteints de lupus.

Les associations rares :

Il peut s'agir de :

- a - affections hématologiques malignes diverses :
 - maladie de WALDENSTROM (GADJOS-BERNARD et coll.)
 - syndrome pseudo-leucémique (GADJOS-JOSEPH-JOB et coll.)
- b - tumeurs viscérales variées : riches en porphyrines et dont l'ablation peut être suivie de la disparition de la porphyrie :
 - thymome pseudoséminomateux (BARIETY-GADJOS 1963).
 - adénome du foie (TIO).

4 - Evolution :

La majorité des cas décrits en France évolue comme des dermatoses bénignes, sans complication majeure.

a - Les poussées :

Il s'agit généralement de poussées saisonnières, liées à la photosensibilité puis peu à peu, le rôle du soleil devient moins net. Dans les porphyries anciennes, les rechutes peuvent se voir en automne et en hiver.

Les poussées apparaissent parfois après des traumatismes locaux, des infections (surtout virales), ou après prises de toxiques (alcool, médicaments divers, intoxications, nous reviendrons sur ces étiologies).

b - La guérison :

Elle est fréquente après quelques mois ou quelques années. S'agit-il d'une évolution favorable spontanée ou post-thérapeutique ?

c - Les complications :

Elles sont surtout d'ordre cutané. Le diabète, s'il existe est bien toléré, l'hypersidérémie s'accompagne rarement de signes d'hémochromatose.

Les anomalies hématologiques sont rares.

Pourtant, dans certains pays, la P.C.T. est grave : atteintes cutanées et ostéo-articulaires des por-

phyries par hexachlorobenzène de Turquie, atteintes rénales des porphyries des Bantous d'Afrique du Sud, parfois accidents coronariens.

5 - Diagnostic de la P.C.T. :

Le diagnostic est probable sur les éléments suivants :

- poussées bulleuses du visage et du dos des mains.
- fragilité cutanée dans la même zone.
- microkystes des mains.
- hypertrichose dominant dans ces points.
- pigmentation accusée dans la zone orbitaire.
- aspect de vieillissement précoce avec bourrelet sus-sourcilier.

Le diagnostic est difficile en effet :

a - il faudra éliminer d'abord ce qui n'est pas une porphyrie :

- la pigmentation : de l'hémochromatose, de la maladie d'Addison.
- hépatomégalie : cirrhose, hémochromatose.
- pigmentation et diabète d'une polyglobulie.
- maladie bulleuse :

Pemphigus.

Epidermolyse bulleuse : elle ne se discute que dans les exceptionnelles porphyries hépatiques des adolescents. La fragilité cutanée à l'égard des frottements et des traumatismes est nette, intéresse les plantes, les paumes; les kystes épidermiques sont nombreux. L'existence de diverses dystrophies, la persistance des accidents quelle que soit la saison, confirment ce diagnostic. De toute façon, en cas de doute, le dosage des coproporphyrines dans les urines, la recherche de l'uroporphyrines, qui peut faire défaut au cours de quelques analyses et doit être répétée, au besoin le dosage de Fer sérique, emportent toute hésitation.

La maladie de Dürhing-Brocq : lors de sa première poussée peut être confondue, lorsque les bulles prédominent, lorsque les plaques érythémateuses font défaut, lorsque la peau est à peine douloureuse et le prurit peu vif. La cytologie y décèle une éosinophilie franche du liqui-

de de la bulle. A la biopsie, le plancher de la bulle est à peu près linéaire et non pas hérissé. La bulle est intra épidermique (+++).

L'érythème solaire polymorphe : décrit par Haxthausen rappelle beaucoup une porphyrie, mais les réactions solaires sont franches et plus rapides : érythème immédiat, coups de soleil accélérés et surtout épisodes prurigineux de prurigo papuleux et d'urticaire. La sédation se fait en quelques jours lorsque il n'y a plus d'exposition au soleil.

Les érythèmes pellagroïdes des avitaminoses B peuvent être compliqués de bulles. Leur couleur rouge sombre sur peau sèche est caractéristique.

- certains aspects peuvent ressembler à :

un lupus érythémateux chronique.
une sclérodermie.
une dermatomyosite.

- Formes en ayant imposé pour :

mycoses.
élastoïdoses nodulaires
alopécies cicatricielles.

b - On confirme le diagnostic par la recherche
de porphyries dans les urines,

Il faudra ensuite distinguer l'espèce de por-
phyrie en cause :

- P.C.T.
- Porphyrie variégata.

Diagnostic positif : dans la P.C.T.

Forme aiguë :

Urines :

- les uroporphyrines sont élevées
- les coproporphyrines existent en très grande quantité
- on ne trouve pas de précurseurs.

Selles :

- on y trouve parfois des uroporphyrines et des 7 CoOH porphyrines.
- souvent une élévation des coproporphyrines et des protoporphyrines.

Plasma : il peut contenir des uroporphyrines.

Pendant les rémissions :

Les selles contiennent encore des coproporphyrines et des protoporphyrines.

Diagnostic différentiel :

Il s'agit principalement de la maladie de GUNTHER mais celle-ci présente en plus une hémolyse, une érythrodontie. La moëlle est fluorescente aux ultra-violets.

D - PORPHYRIE VARIEGATA OU MIXTE

I - C'est une variété rare

de porphyrie dont quelques observations ont été rapportées dans notre pays. Elle apparaît chez le sujet jeune. Elle est de transmission autosomique dominante. Elle débute comme une porphyrie cutanée pour évoluer ensuite comme une porphyrie aiguë, avec des signes abdominaux et neuropsychiques. La mort par atteinte bulbaire est donc possible dans cette variété. Les anomalies urinaires sont identiques à celles que l'on constate dans la porphyrie aiguë.

2 - La porphyrie variegata

est une forme particulière de porphyrie mixte. Elle a été signalée en Afrique du Sud, chez de nombreux descendants d'un couple hollandais immigré au 17ème siècle. Il a été possible de prouver sa transmission sur le mode dominant. Les sujets atteints par la tare peuvent présenter :

- soit une forme mixte,
- soit une forme cutanée,
- soit une forme porphyrique aiguë,
- soit une porphyrie latente : le diagnostic repose sur l'existence d'anomalies biochimiques au niveau des urines et des selles.

Cette porphyrie est restée célèbre car les membres de la Famille Royale d'Angleterre (depuis Marie Stuart) en furent atteints.

3 - Diagnostic positif de la porphyrie mixte :

a- Pendant les périodes aiguës cutanées :

Dans les urines :

- on trouve souvent des uroporphyrines.
- les coproporphyrines surtout du type III sont élevées.

Dans les selles :

- on y trouve une augmentation des protoporphyrines et des coproporphyrines,

b- Pendant la période aiguë :

Dans les urines :

- forte élévation du P.B.G. et de l'A.A.L.
- coproporphyrines et uroporphyrines un peu élevées.

Dans les selles :

- augmentation des porphyrines,
- élévation des porphyrines X hydrosolubles spécifiques,
- augmentation des copro et des protoporphyrines.

c- Pendant les périodes de rémission et de latence :

Dans les urines :

- rien à signaler,

Dans les selles :

- taux très important de coproporphyrines et de protoporphyrines.

d - Diagnostic différentiel entre P.C.T. et P.V. de type cutané :

Les X porphyrines :

Le diagnostic peut être difficile. Il pourrait se faire par la mise en évidence de X porphyrines, présentes en grande quantité dans la P.V. et en quantité moindre dans les autres porphyries. (RIMINGTON 1968). Pour MAGNUS, 1971, cette X porphyrine serait présente dans les maladies transmises de façon dominante, ce qui permettrait une étude génétique plus facile.

D'autre part, il y aurait des formes de passage entre P.C.T. et P.V. :

BARIETY et GADJOS montrent l'apparition d'élimination de P.B.G. chez un homme atteint de P.C.T. âgé de 62 ans et présentant un foie clouté.

DEAN et BARNES décrivent des cas où les formes mixtes et la P.C.T. surviennent dans la même famille.

-°-

**PORPHYRIES
IDIOPATHIQUES**

Polyphtyries Secondaires		PORPHYRIES IDIOPATHIQUES																													
		Porphyries Erythropoietiques		Porphyries Hépatiques																											
				Copro Porphyrie Héréditaire		Porphyrie Variegata		Porphyrie Cutanée Tardive		Porphyrie Aiguë Intermittente																					
		Rémission Latence		Crise		Rémission Latence		Aiguë		Cutanée		Rémission		Crise		Latence		Rémission		Crise											
		Maladie de Günther																													
		Protoporphyririe Erythropoietique																													
		Ooproporhyrie Erythropoietique																													
		Saturnisme																													

HYPOTHESE PATHOGENIQUE

DES PORPHYRIES SECONDAIRES IATROGENES

La porphyrie secondaire iatrogène est rare. Il s'agit d'une porphyrie authentique, caractérisée par la présence d'une uroporphyrinurie importante et dans certains cas par la présence d'une photosensibilité, marquée par une éruption cutanée. Elle survient chez un sujet auparavant indemne de toute porphyrie patente ou latente, sous l'effet d'une cause précise, dont la disparition amène la guérison de la porphyrie. On peut distinguer du point de vue étiologique, le rôle des toxiques, celui des substances médicamenteuses et en particulier celui des oestro-progestatifs.

I - LES TOXIQUES :

Leur rôle est bien connu depuis l'épidémie Turque de 1955, lors de l'intoxication accidentelle par l'héxachlorobenzène, utilisé comme fongicide. La sous-alimentation est également un élément favorisant.

D'autres épidémies ont été attribuées à certains dérivés chlorés du phénol : en particulier les 2-4 dichlorophénol et 2-4-5 trichlorophénol.

II - LES MEDICAMENTS :

Les prises médicamenteuses peuvent déclencher des poussées. Les produits les plus souvent responsables sont les suivants :

- barbituriques.
- sulfamides.
- antimalariques : quinine, quinoléine, chloroquine.
- phénothiazines.
- griséofulvine.
- diurétiques mercuriels.
- phénylbutazone.

HYPOTHESE PATHOGENIQUE

DES PORPHYRIES SECONDAIRES IATROGENES

La porphyrie secondaire iatrogène est rare. Il s'agit d'une porphyrie authentique, caractérisée par la présence d'une uroporphyrinurie importante et dans certains cas par la présence d'une photosensibilité, marquée par une éruption cutanée. Elle survient chez un sujet auparavant indemne de toute porphyrie patente ou latente, sous l'effet d'une cause précise, dont la disparition amène la guérison de la porphyrie. On peut distinguer du point de vue étiologique, le rôle des toxiques, celui des substances médicamenteuses et en particulier celui des pestro-progestatifs.

I - LES TOXIQUES :

Leur rôle est bien connu depuis l'épidémie Turque de 1955, lors de l'intoxication accidentelle par l'héxachlorobenzène, utilisé comme fongicide. La sous-alimentation est également un élément favorisant.

D'autres épidémies ont été attribuées à certains dérivés chlorés du phénol : en particulier les 2-4 dichlorophénol et 2-4-5 trichlorophénol.

II - LES MEDICAMENTS :

Les prises médicamenteuses peuvent déclencher des poussées. Les produits les plus souvent responsables sont les suivants :

- barbituriques.
- sulfamides.
- antimalariques : quinine, quinoléine, chloroquine.
- phénothiazines.
- griséofulvine.
- diurétiques mercuriels.
- phénylbutazone.

- anesthésiques locaux : xylocaïne, cocaïne.
- médicaments soufrés.
- métaux lourds.
- alcool.
- méthyl-dopa.
- opiacés.
- stéroïdes et contraceptifs oraux.

Il faut remarquer que la plupart de ces produits sont photosensibilisateurs. De plus, outre leurs propriétés de photosensibilisation, ces produits peuvent entraîner des altérations hépatiques par leur toxicité propre.

III - UNE PLACE EST A RESERVER AUX HORMONES FEMININES :

I - Rôle déclenchant :

Il est probable si aucun autre facteur ne peut être incriminé. Toutefois, leur rôle favorisant a été très nettement remarqué ces dernières années.

a - Du point de vue qualitatif :

Les corps responsables dans la littérature sont les suivants :

- Oestrogènes seuls :

* oestrogènes stéroïdiques :

.. Naturels :

- oestrogènes équins conjugués, ex. Prémarin.
- oestradiol : ex. gynoestryl en implants.

.. Naturels estérifiés : (oestrogènes-retard)

.. Demi-synthétiques : ex. éthinyl-oestradiol, Mestranol.

* oestrogènes synthétiques stilbéniques :

Diéthylstilbestrol (Distilbène)
Fosfestrol tétrasodique (ST 52)
Diénestrol (Cycladiène)
Chlorotrianisène (Tace FN)

- Progestatifs seuls :

* Progestérone naturelle.

* Dérivés de la progestérone :

acétate de medroxyprogestérone (Farlutal, Dépoprovera).

L'acétate de chlormadione ne semblerait pas avoir d'action inductrice d'après les travaux de Rifkind en 1970.

* Pseudogestagènes, surtout dérivés de la
19 Nortestostérone : Norethisterone (Nor-
luten, Nufor),

Acétate de Noréthisterone (Primolut-nor)

Diacétate d'éthynodiol (Lutometrodiol),

- Les oestroprogestatifs :

Mestranol + noréthisthérone ou noréthynodrel
ou noréthinodrone = Enidrel = Nor 50 = Or-
thonovum

Mestranol + Lynestrenol = Lyndiol

Benzoate d'oestradiol + progestérone = Prolu-
ton-Oestradiol.

Ethinyl-oestradiol + Acétate de noréthisterone
= Anovlar, Milli-Anovlar.

Ethinyl-oestradiol + norgestrienone = Planor

Ethinyl-oestradiol + norgestrel = Stéridil.

b - Du point de vue quantitatif :

Les crises de porphyries se voient plus souvent
chez des malades atteints de cancer prostatique (où les
doses d'oestrogènes utilisées sont importantes) que chez
des malades ménopausées (où les doses utilisées sont
moindres) et chez les femmes soumises aux contraceptifs
oraux.

2 - Mécanisme d'action :

On retrouve toujours une atteinte hépatique.

a- Parmi les cas relevés dans la littérature :

- Parmi les cas de porphyries cutanées révélées après
prise d'oestrogènes, l'atteinte hépatique se retrouve
très fréquemment.
- De même dans les cas de porphyries déclenchées par
les oestroprogestatifs, on met en évidence :
 - des signes rétentionnels
 - des signes de cytolyse
 - une stéatose, une hémosidérose.

b- Dans l'ensemble, on peut distinguer :

Les perturbations fonctionnelles du foie :

1) Mueller et Kappas en 1964 ont observé chez des
femmes soumises à des traitements oestrogéniques, une aug-

mentation des phosphatases alcalines, une augmentation de la rétention de la BSP et de la bilirubinémie.

2) Eisalo en 1954 a assisté aux mêmes phénomènes chez des femmes saines, soumises à un traitement contraceptif hormonal.

3) D'autre part, de nombreux ictères ont été décrits après traitement contraceptif oral.

Mais ces anomalies fonctionnelles hépatiques n'expliquent pas le fait que l'administration des hormones sexuelles femelles provoque une augmentation de l'excrétion des porphyrines et surtout des uroporphyrines chez les sujets porphyriniques.

Perturbations du métabolisme des porphyrines :

WELLAND en 1964 a démontré que les oestrogènes administrés à des femmes atteintes de P.A.I., augmentaient l'excrétion des précurseurs porphyriniques. De même les observations de KOSKELO en 1966 ont prouvé que les contraceptifs oraux chez des femmes saines agissaient sur l'excrétion des précurseurs porphyriniques, sur celles des coproporphyrines et provoquaient une augmentation de la proportion des uroporphyrines urinaires (ce qui traduirait un léger dysfonctionnement hépatique).

Mais ce sont surtout KAPPAS et GRANICK en 1968, qui ont essayé d'apporter une explication à ces phénomènes : ils ont décrit l'aptitude qu'ont les stéroïdes naturels à stimuler la biosynthèse des porphyrines et de l'hème dans les cellules hépatiques. Cette action des stéroïdes naturels pourrait être en rapport avec le contrôle cellulaire normal de formation de l'hème, et pourrait peut-être expliquer les mécanismes d'exacerbations périodiques qui caractérisent la forme héréditaire de la porphyrie hépatique.

On sait que les réactions initiales et finales de synthèse prennent place dans les mitochondries, les réactions intermédiaires ont lieu dans le cytoplasme. L'enzyme mitochondriale (l'acide delta aminolévulinique synthétase) qui condense glycine et succinate activé, pour former l'acide delta aminolévulinique, contrôle la limitation de la biosynthèse.

On a suggéré que, par dessus tout, la régulation de la biosynthèse des porphyrines et de l'hème réside en un contrôle opérateur-répresseur sur l'activité du gène de structure, qui code cet enzyme.

Normalement, la chaîne de biosynthèse est réglée dans le foie à un bas débit, car les besoins en hème sont faibles. Dans la porphyrie hépatique héréditaire, cependant, les mécanismes de contrôle pour la synthèse de l'hème fonctionnent mal. Les patientes ont des taux éle-

vés anormaux dans le foie d'acide delta-amino-lévulinique synthétase et excrètent des quantités excessives dans les urines d'intermédiaires de la chaîne de biosynthèse. Les sujets, porteurs de la tare génétique de cette maladie, sont aussi très sensibles à des petites quantités de médicaments qui peuvent provoquer des exacerbations chimiques et symptomatiques sévères de la maladie.

On a montré que ces drogues, qui ont un rôle essentiel dans les processus d'induction enzymatique, AGISSAIENT EN STIMULANT LA FORMATION DE NOVO D'AAL SYNTHETASE DANS LES CELLULES HEPATIQUES.

La majorité des rechutes épisodiques qui caractérisent l'aspect clinique de la porphyrie hépatique apparaît spontanément et n'est pas en relation évidente avec l'ingestion de ces médicaments. Ceci suggère que ce pourrait être des substances endogènes qui, comme des médicaments, agiraient comme agents inducteurs chez les sujets susceptibles génétiquement. La nature chimique de ces substances inductrices endogènes, n'est pas connue. Mais des observations cliniques suggèrent que l'une des classes de ces agents pourrait être d'origine endocrinienne et plus spécifiquement stéroïdienne :

- La haute prépondérance féminine de la P.A.I., hépatique,
- L'apparition presque exclusive de cette maladie à l'âge post-pubertaire.
- La relation directe des attaques de porphyries à des phases spécifiques du cycle menstruel ou lors de la grossesse chez certaines femmes,
- Les exacerbations de la maladie lors de l'utilisation de mélanges stéroïdiens utilisés à des fins contraceptives.

Les auteurs ont pu induire par l'utilisation de stéroïdes une synthèse accrue des porphyrines. Ils ont démontré que :

1) les effets inducteurs des stéroïdes et des médicaments porphyrinogènes sont additifs s'ils sont incorporés dans le milieu en quantités sous-optimales, mais non s'ils sont incorporés en quantités optimales. Ceci suggère que les stéroïdes et les médicaments agissent sur le même site cellulaire ou au niveau du même procédé de limitation.

2) parmi les stéroïdes :

- les stéroïdes acides, les acides biliaires, dérivés de la dégradation du cholestérol, n'ont pas ces effets inducteurs.

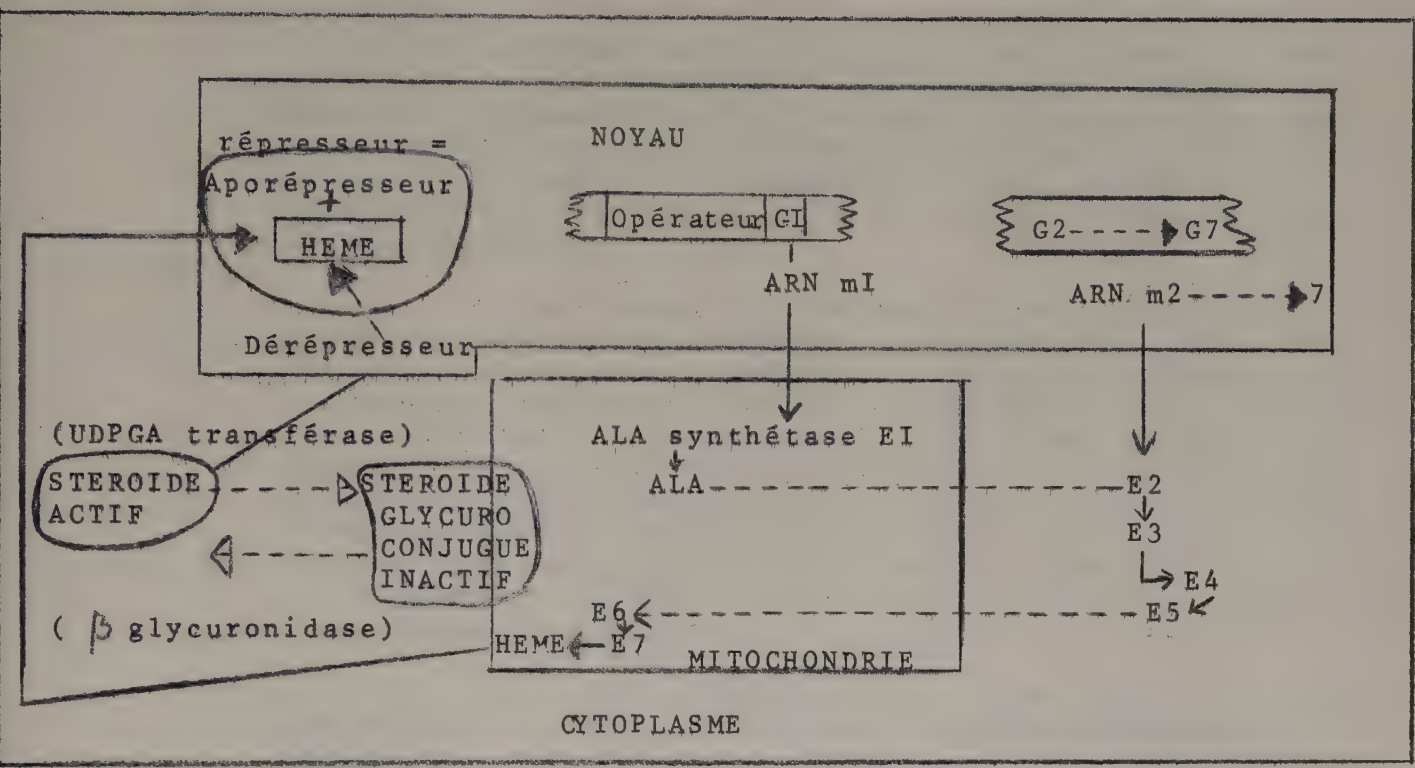
- Les hormones hydroxylées en C 21 : cortisol, aldostérone sont inactives.

- par contre, l'oestradiol, les oestrogènes naturels, de même que les précurseurs de la progestérone et de la testostérone ont une action inductrice. Il est intéressant de noter que tous les stéroïdes puissants inducteurs de porphyrines montrent un noyau de base stéroïdien caractéristique des composés 5 β H. Les composés 5 α H. ont une faible activité.

Par ailleurs, les métabolites stéroïdiens inducteurs sont normalement rapidement glycuconjugués par le foie et excrétés. Il a été prouvé que la glycuconjugaison abolit complètement l'activité inductrice de ces produits. Ainsi, on peut conclure que probablement tous les stéroïdes glycuconjugués formés in vivo sont dépourvus de l'action inductrice. Il a été montré que l'acide uridine di-phosphoglucuronique (UDPGA) et seulement ce composé du cycle peut bloquer la réponse inductrice des stéroïdes. L'UDPGA est le donneur immédiat d'acide glucuronique dans les réactions de conjugaison catalysées par l'UDPGA transférase. On peut considérer que la facilité à bloquer l'induction due aux stéroïdes est due à la conversion des stéroïdes libres actifs en leurs conjugués inactifs glycuconjugués.

Ainsi, les substances qui provoquent une porphyrie hépatique agissent en stimulant la production de novo d'AAL synthétase dans les cellules hépatiques. Cet effet médicamenteux peut être bloqué par des inhibiteurs d'acide nucléique et de la synthèse protéique. Ces mêmes agents bloquent ainsi la réponse inductrice des stéroïdes. L'induction de porphyrines due à ces drogues, peut être aussi bloquée par l'hème qui, dans les hépatocytes, semble contrôler la formation de l'AAL synthétase par le mécanisme de feed-back. Ainsi, l'hème rivalise avec les stéroïdes pour bloquer leur action inductrice dans le foie. Ces données étendent les similitudes dans les modes d'action des drogues provoquant les porphyries, et les stéroïdes naturels.

Par conséquent, les stéroïdes stimuleraient la formation de porphyrines dans le foie en induisant l'AAL synthétase, enzyme limitant dans cette chaîne de biosynthèse. On a suggéré que les stéroïdes inducteurs pourraient contrôler la formation d'AAL synthétase dans le foie par le mécanisme décrit dans la figure ci-après.



Explication du schéma :

Le contrôle de la synthèse des porphyrines et de la synthèse de l'hème dans le foie est considéré résider dans un mécanisme répresseur-opérateur qui règle l'activité du gène de structure GI. Ce gène code l'enzyme AAL synthétase EI qui limite la chaîne de synthèse. Les autres enzymes E2 à E7 sont présentes en quantité non limitante normalement. Le répresseur comporte une protéine "aporépresseur" à laquelle est lié un co-répresseur, l'hème. Le répresseur est inactivé par des substances telles que les drogues porphyrinogènes ou des stéroïdes de structure convenable, qui rivalisent avec l'hème pour son site sur l'apoprotéine. L'inactivation du répresseur amène à une dérépession du gène de structure pour l'AAL synthétase, donc à une formation élevée de cette enzyme, à une formation élevée d'hème, de même que des porphyrines intermédiaires et des précurseurs dans cette voie de synthèse. La concentration des inducteurs actifs stéroïdiens dans les cellules hépatiques dépendrait du degré d'hydrolyse des glucuronides en forme active par la glucuronidase. Le rôle des stéroïdes dans la porphyrie hépatique héréditaire serait relatif à la quantité de stéroïdes inducteurs non conjugués qui pourrait accéder au site inducteur dans le foie.

Ainsi :

- le jeûne ou la restriction en glucose qui empêcherait la glucuronidation des stéroïdes, pourrait amener à l'accumulation de stéroïdes libres dans les cellules hépatiques, en concentration suffisante pour stimuler ultérieurement la production d'AAL synthétase chez des sujets porteurs de la lésion génétique de porphyrie hépatique.

- il est aussi intéressant de noter que certains stéroïdes inducteurs eux-mêmes de porphyrines, tels que le prégnandiol, sont connus pour inhiber l'activité de l'UDP glucuronyl transférase. Ceci montre la possibilité théorique d'un cycle vicié dans lequel de tels stéroïdes, ayant été accumulés initialement dans les hépatocytes en concentration suffisante, pourraient inhiber l'UDP glucuronyl transférase, amenant ainsi à l'inhibition ultérieure de la glucuronidation stéroïdienne, ce qui augmenterait plus tard la concentration des inducteurs stéroïdiens libres,...

- les sujets porteurs de la tare seraient spécialement sensibles à l'action des stéroïdes endogènes. Cependant, chez les sujets normaux, les pilules contraceptives peuvent augmenter l'excrétion des précurseurs des porphyrines comme nous l'avons déjà vu.

- il est possible que les effets inducteurs des stéroïdes endogènes puissent expliquer en partie les porphyrinuries qui se voient chez certains patients atteints d'hépatopathies (ex. : cirrhose) où la conjugaison stéroïdienne est connue pour être diminuée et chez qui on a mis en évidence de hauts niveaux d'AAL synthétase.

Il s'agit encore d'une hypothèse de travail qui n'explique pas tout à elle seule. Mais les faits cliniques viennent suggérer nettement l'interférence de facteurs endocriniens dans la pathogénèse de la porphyrie hépatique. Ce qui a été dit ici définit un mode d'action par lequel cette interaction endocrine-génétique peut affecter certains malades.

-°-

TRAITEMENT DES PORPHYRIES

A - LES METHODES

I - LES METHODES ETIOPATHOGENIQUES :

1 - La chlorophylle :

En 1969, MENDL a montré l'effet dépigmentant de la chlorophylle sur les porphyries cutanées. En effet, la chlorophylle possède un noyau tétrapyrrolique et une liaison magnésienne. Elle peut jouer un rôle dans la respiration cellulaire, agit comme inhibitrice des décarboxylases et aussi comme catalyseur sur la formation de kératine. Ainsi, l'usage de légumes verts devrait accompagner le traitement.

2 - Les anti-malariques :

L'impression générale des auteurs est que leur valeur est douteuse dans les cas de porphyrie cutanée.

3 - Alcalinisation métabolique :

Elle entraîne une excrétion sélective de quantités élevées de coproporphyrines dans les urines. On a émis l'hypothèse que les précurseurs porphyriniques seraient déviés de la voie allant de l'uroporphyrinogène vers l'uroporphyrine, vers celle allant du coproporphyrinogène vers la coproporphyrine. Ainsi, il y aurait une baisse de la quantité circulante d'uroporphyrines.

Ainsi, PERRY et WIEGAND aux U.S.A. en 1970, ont traité leurs P.C.T. par alcalinisation métabolique. Ces auteurs ont vu une amélioration clinique et biologique de la maladie.

4 - La phlébotomie :

Ce traitement repose sur les constatations faites chez un certain nombre de porphyries cutanées : tendance

à la polyglobulie, à l'hypersidérémie. Dès 1960, IPPEN en Allemagne, avait décrit des améliorations après des saignées répétées. Depuis, de nombreux auteurs ont utilisé cette méthode des saignées répétées avec de bons résultats, en particulier sur les signes cutanés et biologiques.

En pratique, s'il existe surtout une hypersidérémie, on retire entre 250 et 500 ml de sang par semaine pendant environ 2 mois, puis 500 ml par mois.

5 - L'A.M.P. ou l'INOSINE :

Défendu par GADJOS et ses collaborateurs.

L'action favorable exercée en clinique humaine par l'A.M.P. a été confirmée dans les porphyries expérimentales.

Pour l'interprétation de ces faits, on ne peut avancer que des hypothèses. Selon RIMINGTON, les signes de la porphyrie seraient liés à une perturbation de la synthèse de l'acétylcholine. Or, l'adénine est une composante des coenzymes D.P.N. et T.P.N., ainsi que de l'A.T.P. Une carence de ces coenzymes troublerait la transformation de l'acide purique en coenzyme A et par conséquent, s'opposerait à la transformation de la choline en acétylcholine. Cette théorie expliquerait la nette aggravation de la porphyrie après ingestion de barbituriques, ces substances diminuant la production d'A.T.P.

Ces résultats, inexplicables pour le moment, constituent la preuve de l'existence dans l'organisme d'une régulation réciproque entre la synthèse des bases puriniques (surtout d'adénine) et celle des porphyrines.

L'A.M.P. ou l'INOSINE se prescrivent à des doses orales quotidiennes respectives de 200 à 300 mg. L'effet des deux dérivés adényliques est pratiquement identique. L'avantage de l'inosine est qu'on peut l'administrer à des doses plus élevées. On peut également en donner 250 mg/jour par voie parentérale pendant un mois, puis passer ultérieurement à la voie orale.

6 - Effet des chélateurs :

L'utilisation des chélateurs n'est pas nouvelle. En effet, on a utilisé successivement le dimercaprol ou B.A.L., le tétracémate disodique ou E.D.T.A., puis la desférioxamine : ce dernier produit agirait en éliminant certains métaux lourds (Pb, Zn, Cu, Fe) qui semblent bloquer les enzymes du métabolisme porphyrinique.

a - Intérêt clinique de ces produits :

Contrairement au Dimercaprol, la desférioxamine et le tétracémate disodique ne présentent aucun incon-

vénient, même à des doses élevées. De nombreux auteurs ont observé une nette amélioration clinique. Quant aux troubles du fonctionnement hépatique, certains auteurs en ont signalé la correction, d'autres comme THIVOLET en ont signalé l'aggravation. La nécessité d'un traitement prolongé de plusieurs mois ou années semble nécessaire. D'autre part, il n'y a pas toujours de corrélation clinico-biologique : il y a parfois une amélioration clinique sans modification des porphyrines urinaires ; ce fait a surtout été signalé dans les porphyries aiguës intermittentes.

b - Action sur le métabolisme pyrrolique :

- Dans une observation de THIVOLET en 1968, cas traité par la desférioxamine, il y eut en 24 H. une presque disparition des porphyrines urinaires en même temps que les porphyrines fécales s'élevaient fortement : ce qui serait la preuve de la nature héréditaire de cette porphyrie. Il existerait selon RIMINGTON un balancement entre l'excrétion urinaire et fécale des porphyrines selon que la maladie est en poussée ou en rémission. Mais l'augmentation des doses de desférioxamine entraîna aussi la disparition des porphyrines fécales, si bien que l'on peut penser que le désordre métabolique était complètement corrigé. Tout se passait comme si, dans un premier temps, la desférioxamine améliorant l'état hépatique, faisait disparaître des urines les porphyrines éliminées alors massivement par la bile, puis, dans un deuxième temps, les porphyrines intra-hépatiques.

- Malgré le rôle indiscutable des chélateurs sur l'élimination des uroporphyrines, leur action est en partie dépendante du toxique. Ainsi, même sous traitement chélateur, si l'intoxication continue, il peut y avoir une réascension des uroporphyrines urinaires.

- Le mécanisme d'action des chélateurs n'est pas précisé. PETERS a suggéré que l'anomalie métabolique des porphyries hépatiques pouvait consister en un blocage enzymatique provoqué par des métaux lourds. Cette hypothèse est d'autant plus séduisante que le groupement prosthétique de nombreux enzymes contient un métal et qu'expérimentalement ces métaux peuvent inhiber certaines enzymes. Les chélateurs seraient susceptibles de mobiliser ces cations et ainsi, de rétablir un métabolisme normal.

On a ainsi constaté d'importantes éliminations de Zn de Pb, de Fe dans les urines, provoquées par l'usage des chélateurs dans les porphyries cutanées. Toutefois ces constatations ne sont pas propres aux porphyries hépatiques et on a pu observer les mêmes phénomènes,

par exemple, chez les cirrhotiques. Ainsi, l'élimination importante de certains métaux au cours des porphyries cutanées, ne serait donc qu'un des aspects du désordre métabolique secondaire à l'atteinte hépatique.

- Les troubles du métabolisme du fer, souvent constatés, sont la conséquence de la production anormale de porphyrines qui diminuent l'introduction du fer dans la constitution d'hèmes normaux, créant ainsi une hypersidérémie et une hémossidérose du foie, EPSTEIN et PINSKI ont noté une augmentation du turn-over du fer et de sa demi-vie. Il serait intéressant de préciser avec le fer 52, l'action de la desferioxamine au niveau du foie, dont les capacités d'épuration sont améliorées chez certains malades.

c - En définitive :

Les résultats biochimiques obtenus avec les chélateurs dans les porphyries cutanées, s'ils montrent une amélioration indiscutable, et même dans certains cas, une disparition totale des troubles métaboliques, ne peuvent étayer l'hypothèse d'un blocage enzymatique, qui reste la plus vraisemblable. Les améliorations cliniques obtenues avec les chélateurs ne sont pas supérieures en tout état de cause à celles des saignées répétées dont IPPEN a souligné au XIIème Congrès International de Dermatologie, l'intérêt pratique et l'innocuité à propos de 120 cas.

d - En pratique :

On peut dire que le Desferal produit une sidéru-rie beaucoup plus considérable que l'E.D.T.A. Il est réservé surtout aux cas où la perturbation du métabolisme du fer est manifeste. La posologie habituelle est la suivante : 1 gr/jour en IM. pendant une semaine, puis 0,50 gr/jour les 15 jours suivants, puis 1 à 2 gr/semaine.

7 - Vitaminothérapie :

Des essais peu concluants ont été faits avec la vitamine E. Par contre, on ajoute souvent de la vitamine B₆ au traitement.

II - LES MESURES PREVENTIVES :

Elles visent essentiellement à éviter la prise

de médicaments dont le rôle déclenchant est connu : barbituriques, oestrogènes, griséofuline, produits mercuriels, anti-paludéens de synthèse, etc...

La suppression des boissons alcoolisées est impérative.

La protection contre le soleil : elle est illusoire. En effet, nos agents protecteurs s'opposent aux ultra-violets érythémaux, mais ne suffisent pas contre les radiations du spectre visible, agents de la photosensibilisation porphyrique, et bien plus pénétrants. Cependant, comme les ultra-violets, surtout chez les sujets très sensibles, concourent aux réactions cutanées solaires, les crèmes protectrices et surtout les pâtes protectrices peuvent être utiles. La photoprotection interne est plus aléatoire ici.

B - LES INDICATIONS

Selon GADJOS, on considère toujours le traitement sur quatre plans :

- I - Protection contre le soleil.
- 2 - S'il existe des troubles du métabolisme du fer :
 - saignées
 - ou chélateurs du fer.
- 3 - Atteinte hépatique :
 - suppression du toxique en cause
 - absorption de méthionine, vitamine B₆, lipotropes.
- 4 - Lutte contre l'excès de porphyrines :
 - A.M.P. ou A.T.P. : voie IM. suivie de la voie orale
 - l'Inosine
 - Injections de pyridoxine (vitamine B₆).

- ° -
°

C O N C L U S I O N

- En 1969, plus de 18 millions de femmes à travers le monde utilisaient des contraceptifs oraux. Ce nombre est actuellement beaucoup plus élevé.

- Parmi les nombreuses modifications métaboliques détectées chez les femmes prenant la pilule, certaines semblent affecter les porphyrines. Les porphyries hépatiques sont aggravées par un certain nombre de médicaments, et il n'est pas surprenant que certaines poussées évolutives soient entraînées par la prise de contraceptifs oraux.

- Nous venons de décrire en particulier chez une femme antérieurement asymptomatique, la survenue d'une poussée aiguë de porphyrie cutanée après la prise de contraceptifs oraux pendant une durée de temps limitée. De même les contraceptifs ont pu entraîner la survenue de poussées aiguës de type intermittent, ou de type mixte, ou de type cutané tardif, chez des sujets présentant une maladie absolument latente.

- Il semble donc que, d'un point de vue pratique, les contraceptifs oraux doivent être évités par les femmes qui présentent un type quelconque de porphyrie, et même par celles qui ont des antécédents familiaux de porphyrie, car il existe dans tous les types de porphyrie hépatique une com-
posante génétique.

- Les contraceptifs oraux ne font que s'ajouter à la longue liste de drogues qui sont connues pour aggraver la porphyrie. Parmi ces drogues, les plus souvent impliquées sont : les barbituriques, les sulfamides, le méprobamate, le tolbutamide, la griséofulvine, la glutéthimide et la méthyl-
dopa.

Toutes ces drogues ont un facteur commun : expérimentalement, ce sont de bons inducteurs chez l'animal de l'enzyme hépatique delta-amino-lévulinique synthétase. Cette enzyme est l'étape limitante de la synthèse de l'hème et des porphyrines, et se trouve augmentée dans tous les types de porphyrie hépatique.

- Par ailleurs, il est connu que l'étiologie des poussées aiguës de porphyrie intermittente est parfois reliée à un facteur hormonal. La maladie commence rarement avant la puberté et atteint plus facilement les femmes que les hommes. Elle est souvent associée au cycle menstruel, ou bien à la survenue d'une grossesse et chez certains sujets, elle peut être associée à un traitement oestrogénique seul (traitement pour cancers de la prostate, ou du sein chez des femmes ménopausées) ou bien à un traitement oestroprogestatif de courte durée.

- On peut même se demander dès lors, si une porphyrie hépatique ne peut pas être provoquée par l'usage prolongé de contraceptifs oraux chez une personne ne présentant absolument pas d'antécédents génétiques. Il a pu en effet être démontré en 1966 que, dans un groupe de femmes apparemment normales prenant des contraceptifs oraux, 64 % présentaient une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide delta-amino-lévéulinique, l'un des précurseurs des porphyrines. En fait, en regard du très petit nombre de sujets présentant un risque de survenue de porphyrie, il semble que ce soit là une éventualité pratiquement nulle.

-°-°-

B I B L I O G R A P H I E

I - GENERALITES SUR LES PORPHYRIES CUTANÉES

- BOLGERT M.
Les porphyries cutanées.
Revue du Praticien, 1er Sept.64, tome XIV, N° 22 P.
2795/2810.
- DEGOS R.
Porphyries cutanées.
Traité de Dermatologie, Flammarion Ed., mise à jour
coll. Med. Chir. 1970, 393, 393 t et 394.
- LEPINE J.
La porphyrie cutanée de l'adulte.
Foulon Ed., thèse 90, Paris 1955.
- PUISSANT A., DAVID V., LACHIVER D.
Formes cliniques atypiques de la P.C.T.
Le journal des Agrégés, 1971, vol. 4, N° 1, P. 7/18.

II - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- EPSTEIN J.M., D.L. TUFFANELLI, W.L. EPSTEIN
Cutaneous changes in Porphyria.
Arch. Derm. 107, May 1973, 689/698.
- PICARDI R. (Rome)
Aspects morphologiques du foie dans la P.C.T.
Observations ultra-structurales.
Annales de gastro.ent. et d'Hépatologie, 1972, 8 (6)
537/546.

III - PHYSIOPATHOLOGIE

- BURTON J.L., LOUDON N.B. et WILSON A.T.
Elimination urinaire des coproporphyrines et fonction
hépatique chez les femmes prenant des contraceptifs o-
raux.
Lancet 23 Dec. 1967, 2, N° 7530, 1326/1327.
- GADJOS A.
Mécanismes régulateurs de la biosynthèse normale et pa-
thologique de l'hème.
Presse médicale, 1967, 75, 2103 - 2108 et 2171 - 2174.

- WELLANO FH., HELLMAN E.S., COLLINS A., HUNTER G.W., TSCHUDY D.P.
Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. II. The effect of ethinyl-oestradiol. Metabolism, 13, 251, 1964.

IV - HEREDITE et P.C.T.

- Mc EWIN R, 1973
The inheritance of porphyria cutanea tarda. Med. J. Aust., 1973, 2, 398/399.
- PERROT H. et J. THIVOLET
Le rôle de l'hérédité dans la P.C.T. dite acquise (A propos d'une forme familiale). Ann. de Derm. et syph., 1970, 97, N° 1, P. 5/14.
- WALDENSTROM J. (1966)
Geographic aspects of porphyria. N 2 med. J. Haenat., suppl. 65, 906.

V - PATHOGENIE

- DE MATTEIS
Porfirie indotte da medicinali ed altre sostanze chimiche. Bollettino dell Istituto Dermatologico S. Gallicano, 1971, Vol. I, fasc. I, P. 135/142.
- RIMBAUD P., MEYNADIER J., GUILMOU J.J.
Pathogenie de la P.C.T. Gaz. Med. Fr., 1972, 79, N° 38, P. 7139/7149.

VI - PORPHYRIES AGGRAVEES PAR LA PROGESTERONE

- LEVIT E.J., NORDINE J.H., PERLOFF W.E.
Progesteron : induct. porphyria, Americ J. Med., 22, 831, 1957.

VII - PORPHYRIES AMELIOREES PAR LES OESTRO-PROGESTATIFS

- MARK G., PERLROTH M.D., HARVER, DONALD, TSCHUDY
Oral contraceptive agent and the management of acute intermittent porphyria. JAMA 194, 10, 1037/1042, 1965.
- MERTENS H et al.
Der Einfluss Von Ovulation Shemmern auf die porphyria acuta intermittens. Z. Ges. Inn. Med., 1970, 25 (5), 226/228.

- GRANIK S.
"The induction in vitro of the synthesis of delta amino-levulinic acid synthetase in chemical porphyrins : a reponse to certain drugs, sex hormones on foreign chemicals".
The J. of Biolo. Chem., vol. 241, N° 6, 1359/1966.
- GRANIK S., KAPPAS A.
Steroid induction of porphyrin synthesis in liver cell culture,
J. Biol. Chem. 1967, 242, 4587.
- IPPEN H.
Porphyrin metabolism in porphyria cutanea tarda, Symposium on the normal and pathological metabolism of porphyrins Torino (Italy).
Panminerva Médica, ed. 1961, P. 66.
- ALLARD J.P., ROCABOY J.C..
Porphyrines et porphyries.
Archives Med. de Normandie, Août, Sept. 1972, 533/547.
- KAPPAS A., GRANIK S. (+++)
Experimental hepatic porphyria : studies with steroids of physiological origin in man.
Annals New York Academy of Sciences, 1968, 842/849.
- KOSKELO, CISALO, TOIVONEN
Urinary excretion of porphyrin precursor and coproporphyrin in healthy females on oral contraceptives.
Brit. Med. J., I, 625, 1966.
- LEVERE R.D.
Porphyrin Biosynthesis and regulation.
Exp. Med. and Surg. 1965, 172/184.
- MUELLER M.N., KAPPAS A.
Estrogen pharmacology. I Influence of oestradiol and oestriol on hepatic disposal of sulfobromophthalein in man.
J. Clin. Invest. 1964, 43, 1905.
- RIFKIND A.B., GILLETTE, P.N, SONG, KAPPAS
Production of hepatic A.A.S. by oral contraceptive steroids.
J. Clin. Endocrin. Metab 30, 330, 1970.
- RIMINGTON C.
Porphyrin and haem biosynthesis and its control.
Acta Med. Scand., 179, suppl. 445, 1966.
- RUBINO G.F., RASETTI L.
Azione dei contraccettivi sulla porfiria epatica e sul metabolismo porfirinico.
Min. Med, 59, 1491/1498, 1968.

- RUBINO G.F., RASETTI L.
Action des contraceptifs sur la porphyrie hépatique et le métabolisme porphyrinique.
Minerva Med. 1968, 59, N° 26, 1491/1498.

VIII - PORPHYRIES CUTANÉES ET TRAITEMENTS OESTROGENIQUES
(ordre chronologique)

- WATSON C.J.
The probleme of porphyria some facts and questions.
New Engl. J. Med., 1960, 263, 1205/1209,
- HURLEY M.J. and ENGLISH R.S.
1963, Arch. Derm. (Chic.), 88, 233.
- WARIN R.P. et WALSHE
Porphyria cutanea tarda associated with estrogen therapy for prostatic carcinoma.
Brit. J. Derm. 75, 298/299, July 1963,
- THEOLOGIDES H., KENNEDY B.J., WATSON C.J.
A study of urinary porphyrias and porphyrin precursors in patients with malignant disease receiving diethylstilboestrol.
Metabolism 13, 391/395, May 1964.
- BECKER F.T.
Porphyria cutanea tarda induced by estrogens.
Arch. Dermat. (Chicago) 92, (252-6) 1965,
- LEVERE R.D.
Stilbestrol - Induced porphyria : increase in hepatic amino levulinic Acid synthetase.
Blood, vol. 28, N° 4 October 1966,
- COPEMAN, CRIPPS and SUMMERLY R.
Cutaneous hepatic porphyria.
Brit. Med. J., I, 461/462, 19 Feb. 1966.
- ZIMMERMAN T.S., Mc MILLIN J.M. and WATSON C.J.
onset of manifestations of hepatic porphyria in relation to the influence of female sex hormones.
Arch. Intern. Med. 118, 229/240, Sept. 1966.
- FALK A.B., BIELINSKI S., BARNETT M.D.
Case for diagnosis : bullous eruptions of hands.
Arch. Derm. 96, 731/732, 1967.
- VAIL J.T.
Porphyris cutanea tarda and estrogens.
JAMA Ang. 28, 1967, vol. 201 N° 9.
- THIVOLET J., H. PERROT et R. ARCADIO
Le rôle révélateur des oestrogènes dans les P.C.T.
Dermatologica 135, 455/460, 1967.

- RUBINO G.F., RASETTI L.
Action des contraceptifs sur la porphyrie hépatique et le métabolisme porphyrinique.
Minerva Med. 1968, 59, N° 26, 1491/1498.

VIII - PORPHYRIES CUTANÉES ET TRAITEMENTS OESTROGÉNIQUES
(ordre chronologique)

- WATSON C.J.
The probleme of porphyria some facts and questions.
New Engl. J. Med., 1960, 263, 1205/1209.
- HURLEY M.J. and ENGLISH R.S.
1963, Arch. Derm. (Chic.), 88, 233.
- WARIN R.P. et WALSHE
Porphyria cutanea tarda associated with estrogen therapy for prostatic carcinoma.
Brit. J. Derm. 75, 298/299, July 1963.
- THEOLOGIDES H., KENNEDY B.J., WATSON C.J.
A study of urinary porphyrias and prophyrin precursors in patients with malignant disease receiving diethylstilboestrol.
Metabolism 13, 391/395, May 1964.
- BECKER F.T.
Porphyria cutanea tarda induced by estrogens,
Arch. Dermat. (Chicago) 92, (252-6) 1965,
- LEVERE R.D.
Stilbestrol - Induced porphyria ; increase in hepatic amino levulinic Acid synthetase,
Blood, vol. 28, N° 4 October 1966.
- COPEMAN, CRIPPS and SUMMERLY R.
Cutaneous hepatic porphyria.
Brit. Med. J., I, 461/462, 19 Feb. 1966.
- ZIMMERMAN T.S., Mc MILLIN J.M. and WATSON C.J.
onset of manifestations of hepatic porphyria in relation to the influence of female sex hormones.
Arch. Intern. Med. 118, 229/240, Sept. 1966.
- FALK A.B., BIELINSKI S., BARNETT M.D.
Case for diagnosis : bullous eruptions of hands.
Arch. Derm. 96, 731/732, 1967,
- VAIL J.T.
Porphyria cutanea tarda and estrogens.
JAMA Ang. 28, 1967, vol. 201 N° 9.
- THIVOLET J., H. PERROT et R. ARCADIO
Le rôle révélateur des oestrogènes dans les P.C.T,
Dermatologica 135, 455/460, 1967.

- STEWART W.M., C. LECROQ, A. FONDIMARE
P.C.T. de l'adulte révélée par les oestrogènes.
Bull. de Société F. de Derm. et Syph. 75, 1968, 294.
- SOURREIL M.P., Mme C. BEYLOT et MY MARC
P.C.T.
Bull. de Société F. de Derm. et Syph., séance du 16 Mars 1968.
- DUVERNE J., VERNEYRE et MOUNIER
P.C.T. consécutives à un traitement hormonal oestrogénique.
Bull. Société F. de Derm. et Syph. 76, 3, 380/382, 1969.
- FARRINGTON
P.C.T. induced by estrogen therapy.
Arch. Derm. Vol. 102, Aug. 1970, P. 229.
- WIEGAND, COPEMAN, PERRY
Metabolic alkalization in porphyria cutanea tarda.
Arch. Derm. 100 : 544/549, 1969.
- ROENIGK Jr, COTTLOB
Estrogen INDuced P.C.T. : report of 3 cases.
Arch. Derm., vol. 102, (260-6) 1970.
- STEIN K.M., RAGUE C.J., ZEIGERMAN J.H., SHRAGER J.D.
Porphyria cutanea tarda induced by natural Estrogens.
Obst. and Gynecology, vol. 38, N° 5, Nov. 1971.
- BARTH und KIPPING
Unter hormontherapy aufgetretene porphyria cutanea tarda.
Dermatologische Monatsschrift 157 (1971) 160/167.
- PALMA-CARLOS A.G., PALMA-CARLOS M.L.
Aspectos laboratorias das porfirinas revisao de 54 casos.
(Noticias Medicas-Lisboa - 1972, I, 4).
- Rapport dans la nouvelle presse médicale 25 Août - 1er
Septembre 1973, N° 30, 2.
- GADJOS A. et GADJOS-TOROK M.
P.C.T. révélée par administration d'oestrogènes.
La nouvelle presse médicale, 28 Avril 1973, 2, N° 17.
- WATSON C.J. et al.
Lack of significant effect of Vit, E on porphyrin metabolism.
Report of four patients with various forms of porphyrias.
Arch. Intern. Med., vol. 131, May 1973.

IX - PORPHYRIES ET GROSSESSE

- DURST J.B., KREMBS M.A.
Porphyria and pregnancy.
JAMA 1960, 165, 1956.
- HUBERT F.B.
Contraceptifs hormonaux chez les femmes présentant
une porphyrie et grossesse.
Schweiz. med. Wschr. NOV. 1967, 97, N° 45, 1498/1501.
- HUGUES R.T.
Acute porphyria in pregnancy.
LANCET I, 301, 1957.
- LINAS S., SOLOMON M.L., FIGGE F.H.
Chronic porphyria complicated by pregnancy.
JAMA, 133, 105, 1947.
- MILLER M.
La grossesse et les porphyrines.
Thèse Genève, 1961, N° 2723.
- REIDENBERG L., FARBER H.
Acute intermittent porphyria complicated by pregnancy.
Amer. J. Obst. Gynecol., 69, 879, 1955.
- ZILLACUS M.
Porphyria and pregnancy.
Ann. Chir. Gynaec., 1967, 56, 349/353.

X - PORPHYRIES ET CONTRACEPTIFS ORAUX

(ordre chronologique)

- HURIEZ C., AGACHE P., PETIT H., FOURLINNIE J.C.
Soc. Derm. et Syphyl., 1964, 35/38.
- EALES L., DOWDLE, SAUNDERS, SWEENEY
S. Afric. J. Lab. Med. 1963, 9, 126.
- EALES L.
S. Afric. J. Lab. Med. 1963, 9, 261.
- WELLAND F.H., HELLMAN E.S., COLLINS A., HUNTER, TSCHUDY
Metabolism, 1964, 13, 251.
- WETTERBERG
LANCET, 1965, I, 7379, 1270.
- DEAN G.
S. Afric. Med. Journal, Avril 1965, 278/280.
- BAXTER and PERMOWICZ
Variegata porphyria
Arch. of Dermatol., 1967, 96 (1), 98/100.

- BEHM A.R., UNGER W.P.
Oral contraceptives and P.C.T.
Can. Med. Assoc. J., 110, 1052/1054, 1974.
- DEGOS R., TOURAINE R., KALIS B., DELORT J., BONVALET D.
P.C.T. après prise prolongée de contraceptifs oraux.
Ann. de Dermato et Syphyl., 1969, 96, N° 1, 5/14.
- DUREPAIRE-FISHER R., GOUDAL H., BOLGERT
P.C.T. avec syndrome sclérodermique révélé par la prise d'oestrogènes, de barbituriques et d'oestro-progestatifs.
Bull. de la Société F. de Dermato. et Syphyl., 76, N° 3, 1969, 281/2.
- CONTRO L., DELLO-SANTI N., MORELLI E., PETRINI C.
Porphyries cutanées déclenchées par l'usage de contraceptifs oraux.
Minerva Médica 62, 44, 2238, 1971.
- GADJOS A., M. GADJOS-TOROK
P.C.T. révélée par l'administration d'oestrogènes; effets thérapeutiques de l'AMP.
La nouvelle presse médicale, Avril 1973, 2, N° 17, 1131/1133.
- GILCHREST B., PATHAK M., PARRISH J.A.
P.C.T. in young women.
Arch. Derm., vol. III, Fev. 1975, 263/264.
- GUTZWILLER P.
Porphyrie und ovulationshemmer.
Dermatologica 146, 342/345, 1973.
- LE REUN M., DESCHAMPS P.
Porphyrie cutanée et contraceptifs oraux.
Concours Médical, 27.04.1974, 9, 6, 17, 2697/2704.

XI - TRAITEMENT DES PORPHYRIES HEPATIQUES

- EPSTEIN J., REDEKER A.
P.C.T., a study of the effect of phlebotomy,
New. Engl. J. Med. 279, 1301/1304, Dec. 12 1968.
- GADJOS A.
Le traitement de la P.C.T. dite de l'adulte.
La Presse Médicale, 76, N° 5, Janvier 1968, 207/208.
- IPPEN H.
Thérapeutique de la P.C.T., résultats sur 9 ans.
XIIIème congrès international dermatol., Symposium 12.
- PERRY H.O., MULLANAX M.G., WIEGAND S.E.
Metabolic Alkalinization therapy in P.C.T.
Arch. Derm. 1970, 102, 359.

- REDECKER, STERLING, ARCHER
P.C.T. : report a case effectively treated with di-
mercaprol (B.A.L.)
A.M.A. Arch. Inter. Med., 1959, 104, 779/782.
- THIVOLET J., H. PERROT, R. MALLEIN et P. SABATER
Effets cliniques et biologiques des chelateurs dans
la P.C.T.
La Presse Médicale, 1968, 76, N° 8, 367/370.

-°-°-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

